

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N°

289

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Roger CROISSANT

Interne des Hôpitaux de Paris,
né à Paris, le 22 juillet 1881.

RECHERCHES SUR LA DISSOCIATION

DE LA

SÉCRÉTION BILIAIRE

Président : M. GAUCHER, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1913

POUR LE

DOCTORAT EN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

289

Année 1913

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Roger CROISSANT

Interne des Hôpitaux de Paris,
né à Paris, le 22 juillet 1881.

RECHERCHES SUR LA DISSOCIATION

DE LA

SÉCRÉTION BILIAIRE

Président : M. GAUCHER, Professeur.



PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN PROFESSEURS		M. LANDOUZY MM.
Anatomie.		NICOLAS
Physiologie.		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale.		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.		{ WIDAL
		{ TEISSIER
Pathologie chirurgicale.		LEJARS
Anatomie pathologique.		PIERRE MARIE
Histologie.		PRENANT
Opérations et appareils.		HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale.		POUCHET
Thérapeutique.		MARFAN
Hygiène.		CHANTEMESSE
Médecine légale.		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
		{ CHAUFFARD
		{ GILBERT
Clinique médicale.		{ DEBOVE
		{ LANDOUZY
		{ HUTINEL
Maladies des enfants.		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GILBERT BALLE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.		DEJERINE
		{ DELBET
		{ QUENU
Clinique chirurgicale.		{ RECLUS
		{ N...
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
		{ BAR
Clinique d'accouchements.		{ PINARD
		{ RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	REITTERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEU-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

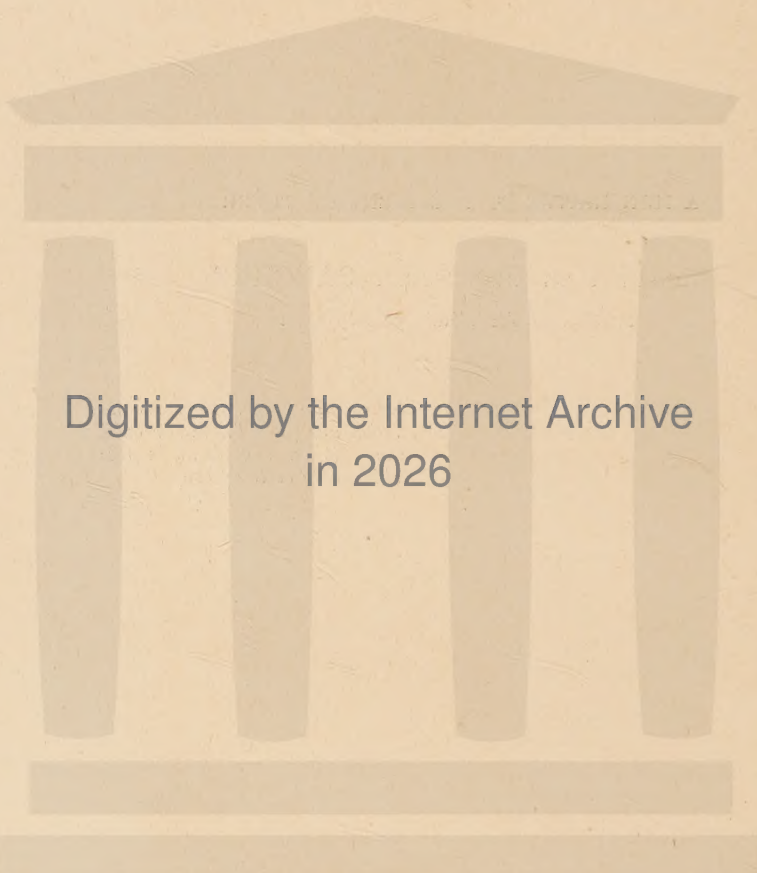
En témoignage de profonde affection.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

Membre de l'Académie de Médecine.

Hommage de respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE DOCTEUR HIRTZ

Médecin de l'Hôpital Necker,
Officier de la Légion d'Honneur

*Que je tiens à remercier pour
la grande bienveillance
dont il m'a honoré et dans
le service duquel j'ai pour-
suivi ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MEILLÈRE

Pharmacien de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine.

*Hommage de sincère recon-
naissance pour tout l'in-
térêt qu'il n'a cessé de me
témoigner.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

- 1904-1905 M. le Professeur S. Pozzi
M. le Professeur agrégé MAUCLAIRE (Broca).
1905-1906 M. le Docteur MATHIEU (Andral).
1906-1907 M. le Professeur ROGER (La Charité).

En témoignage de ma bien respectueuse reconnaissance.

- 1907-1908 M. le Professeur agrégé LENORMANT (Saint-Louis).

Internat provisoire :

- 1908-1909 M. le Docteur FLORAND (Tenon).
M. le Docteur LESAGE (Hérolde).
1909-1910 M. le Docteur PICQUÉ (Lariboisière).
M. le Docteur BERGÉ (Lariboisière).
M. le Docteur GANDY (Lariboisière).

Internat :

- 1910-1911 M. le Professeur agrégé THIÉRY (Tenon).
1911-1911 M. le Professeur GAUCHER (Saint-Louis).
M. le Docteur LESAGE (Hérolde).
1912-1913 M. le Docteur HIRTZ (Necker).
M. le Docteur MERKLEN.

Qui m'a aidé dans ce travail, en témoignage de mes sincères remerciements.

A MM. les Docteurs GOUGEROT, LÉPER, BAUDET,
BENSAUDE.

INTRODUCTION

Les essais de classification des ictères se compliquent chaque jour davantage à mesure que s'accumulent les faits nouveaux et que se perfectionnent les méthodes de laboratoire. L'ancienne conception de Gubler qui divisait les ictères en deux groupes bien distincts : ictères biliphéïques et ictères hémaphéïques est aujourd'hui abandonnée ; rappelons cependant que si elle cachait une erreur en ce qui concerne les ictères hémaphéïques, l'hémaphéïne n'existant pas, elle eut tout au moins le grand mérite de séparer des ictères vrais avec pigments normaux dans le sang et l'urine, toute une catégorie de faits dont nos connaissances actuelles n'ont pas encore élucidé la pathogénie.

La découverte de l'urobiline dans ces cas d'ictères hémaphéïques et l'ignorance où nous sommes de son origine réelle ont soulevé des problèmes multiples ; au groupe des ictères biliphéïques, Gerhardt oppose celui des ictères urobiliniques. Hayem et Tissier s'appuyant sur de nombreuses recherches divisent les

ictères en ortho et méta-pigmentaires que leur nom suffit à définir : ictères à pigments normaux et ictères à pigments anormaux (urobiline, pigment rouge-brun) qui seraient des pigments modifiés par la cellule hépatique malade.

Mais le Professeur Gilbert montra que l'urobiline, pas plus qu'aucun autre de ces pigments modifiés, ne sont capables d'engendrer le syndrome ictère, — que tout ictère nécessitait le passage de la bile dans le sang. Dès lors il classe les ictères en ictères choluriques et ictères acholuriques, se basant sur la perméabilité rénale pour expliquer la présence de l'urobiline dans les urines : l'urobiline ne serait que le pigment biliaire normal décomposé au niveau des reins par l'élément parenchymateux adultéré de cet organe.

Toute une série de recherches nouvelles, les travaux du Professeur Chauffard sur l'ictère hémolytique congénital et ceux du Professeur Widal sur l'ictère hémolytique acquis, sont venus donner une orientation nouvelle à la question et permettent de séparer les ictères en deux grandes classes : les ictères d'origine hépatique et les ictères d'origine hémolytique.

Dans notre étude, nous ne retiendrons que les ictères hépatogènes, et parmi ceux-ci les ictères avec cholurie qui, jadis, furent considérés dans une très large mesure comme des ictères par rétention ; si l'on consulte les travaux de Cornil et Ranvier (*Manuel d'histologie pathologique*), de Vulpian, Virchow, Müller, on voit que, par analogie avec l'ictère chronique par obstruction (calcul, néoplasme, corps étrangers, brides, etc.), les

ictères infectieux et particulièrement l'ictère catarrhal étaient expliqués au point de vue pathogénique par une infection ascendante angiocholitique, partie de l'intestin créant un obstacle à l'écoulement de la bile ; il se formerait une angiocholite qui remonte plus ou moins haut dans les voies biliaires extra et intra-hépatiques déterminant un gonflement œdémateux des parois, boursofflant la muqueuse, amenant une desquamation intense du revêtement épithélial des canaux, et aboutissant à la formation d'un bouchon muqueux qui obstrue plus ou moins complètement les voies biliaires à une hauteur variable, — conditions qui expliquaient les différents degrés de coloration des matières. « Cet obstacle au cours de la bile provoque un ictère par rétention qui est le symptôme constant et saillant du catarrhe des voies biliaires » (Dieulafoy). Cette conception angiocholitique des ictères infectieux, jadis universellement admise, est aujourd'hui fort discutée, du moins dans bien des cas. L'origine septicémique de la fièvre typhoïde dont le bacille d'Eberth primitivement dans le sang est arrêté par les capillaires hépatiques et déversé secondairement par la bile dans l'intestin, devait être le premier coup porté à cette théorie. Grâce à la pratique devenue courante de l'hémoculture, Abrami a pu démontrer dans sa thèse l'origine septicémique de nombreux ictères infectieux, l'ictère catarrhal y compris. A l'ancienne théorie de l'infection ascendante des voies biliaires s'est donc substituée aujourd'hui la notion de septicémie générale par voie descendante, appliquée aux ictères. « Les ictères infectieux sont, au

point de vue pathogénique, des hépatites descendantes et non pas des angiocholites ascendantes ».

Ainsi donc, au fur et à mesure que se multiplient les observations et les recherches faites dans ce sens, nous voyons le cadre des ictères catarrhaux par angiocholite se rétrécir sans cesse et le rôle de la cellule hépatique acquérir chaque jour une importance plus manifeste. Sa fonction étant mieux connue, l'étude de ces ictères infectieux est devenue plus complète et a été poussée plus avant; on a été ainsi conduit à envisager séparément les différents éléments de la bile (pigments, sels, cholestérine) dans leurs rapports avec les phénomènes observés.

Lemierre et Brulé ont rapporté plusieurs cas de dissociation isolée des produits biliaires dans lesquels un des éléments était seul retenu. Ces faits qui jadis eussent été inexplicables par la théorie de l'angiocholite qui ne peut créer qu'une rétention totale, viennent à l'appui de la conception nouvelle des ictères infectieux.

C'est une contribution à l'étude de la dissociation de la sécrétion biliaire que nous voulons apporter ici. Cette question n'offre pas seulement un intérêt théorique, puisqu'elle permet de juger de l'état de la cellule hépatique et de la perméabilité des voies biliaires, et nous pouvons juger les conséquences qui en découlent tant au point de vue du pronostic que du traitement. Dans un historique rapide, nous nous proposons d'étudier l'évolution des idées qui aboutirent à la conception des ictères dissociés, et d'exposer les différents pro-

cédés cliniques et biologiques actuellement employés pour arriver à ce diagnostic pathogénique.

Nous avons recueilli au cours de notre année d'internat, dans le service de notre maître, le Docteur Hirtz, à l'hôpital Necker un certain nombre de cas de rétention complète et incomplète portant soit sur les pigments, soit sur les sels (nous avons laissé de côté la recherche de la cholestérine); si quelques-uns d'entre eux sont de nouveaux exemples de sécrétion dissociée de la bile, ils contribuent tous à montrer le rôle important des sels biliaires dans la digestion des graisses et l'apparition de la lipémie alimentaire.

HISTORIQUE

En 1895, Hanot (1) rapporta un certain nombre de cas de bile vésiculaire incolore, et attira l'attention sur cette question jusque là négligée par la plupart des auteurs. C'est qu'en effet à un moment donné, Aran avait par erreur avancé que la bile était normalement incolore; dans la suite, beaucoup de médecins confondirent le mucus sécrété par la vésicule avec la bile, et Ritter montra qu'en présence d'un liquide incolore il fallait toujours rechercher les acides biliaires. Freerichs et Ewald publièrent plus tard quelques observations de bile incolore qu'ils attribuaient à une acholie complète.

Hanot eut le grand mérite d'établir qu'à côté de l'acholie totale, il peut exister une acholie partielle, acholie pigmentaire et acholie des sels biliaires, et il montra que dans beaucoup d'observations antérieures présentées comme acholie complète, il ne devait s'agir que d'acholie partielle, la cellule hépatique pouvant continuer à sécréter des sels biliaires, alors qu'elle devient incapable de former les pigments.

(1) HANOT. *Semaine médicale*, 1^{er} mai 1895, n° 25, page 197-199.

Ces faits fort intéressants ne se rapportaient, il est vrai, qu'à des malades non ictériques.

En 1907, les premières communications du professeur Chauffard sur l'ictère hémolytique congénital, et celles du professeur Widal et de MM. Lemierre et Abrami sur les ictères hémolytiques acquis, vinrent démontrer que l'hyperbilirubinémie pouvait exister seule sans hypercholestérinémie ni cholalémie, les signes d'intoxication par ces substances faisant totalement défaut dans ce type clinique si particulier. Des recherches ultérieures sont venues confirmer ces premières données cliniques. L'absence de tout signe d'intoxication par les acides biliaires et par la cholestérine s'explique facilement d'ailleurs, si l'on songe que dans cette affection le foie indemne suffit amplement à sa tâche et que la lésion consiste dans un état particulier du sang : la fragilité globulaire.

Mais l'étude des ictères dissociés d'origine hépatique n'avait pas encore été abordée. Elle est de date récente.

Jusqu'en ces dernières années, tout ictère franc cholurique avec décoloration des matières supposait une rétention totale des éléments constitutifs de la bile, qu'il s'agisse d'un ictère chronique par obstruction ou d'un ictère catarrhal. La théorie pathogénique de l'ictère infectieux qui plaçait la lésion primitive dans les voies biliaires, ne permettait pas de concevoir une rétention isolée d'un des principes de la bile.

De récentes observations présentées par MM. Lemierre et Brulé, à la Société médicale des hôpitaux en 1910, prouvent qu'il n'en est rien. En ce qui concerne

ce point particulier de la question des ictères, il semble donc qu'il y ait là encore matière à révision. Déjà, quelques cliniciens avaient, il y a longtemps, attiré l'attention sur l'absence insolite de certains symptômes traduisant l'intoxication par les sels biliaires. C'est ainsi que d'après Graves le prurit peut précéder de plusieurs semaines l'apparition d'un ictère. Murchinson avait signalé la bradycardie isolée d'origine hépatique. L'absence de sels biliaires dans les urines d'ictériques par rétention avait été signalée à plusieurs reprises par Salkowski. Mais toutes ces observations à cause de leur manque de précision ne permettaient guère d'être retenues; il pouvait en effet s'agir de prédisposition individuelle ou de trouble sous la dépendance d'une cause étrangère.

En 1910, un peu avant la communication de MM. Lemierre et Brulé (1), quelques faits importants sont venus apporter une contribution intéressante à cette question de la dissociation des ictères et méritent d'être signalés; ils permettent de comprendre l'évolution de nos idées sur ce sujet.

Lemierre et Abrami (2) publient trois cas de pneumonie mortelle compliquée de jaunisse avec pneumococcémie (deux fois sur trois): 1° dans ces trois cas la bile renfermait des pneumocoques à l'état de pureté; 2° dans tous ces cas, bien qu'il y eut décoloration des matières, il n'y eut pas de cholédocyte ni d'angiocholite oblit-

(1) LEMIERRE et BRULÉ. La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des Hôp.*, 23 déc. 1910.

(2) LEMIERRE et ABRAMI. *Presse médicale*, 2 fév. 1910, n° 10.

rante; 3° la bile trouvée dans la vésicule était à peu près incolore, et cet aspect expliquait celui des matières fécales. La réaction de Gmélín était négative pour le liquide vésiculaire.

Dans un même ordre d'idée, à la Société médicale des hôpitaux du 4 mars 1910, Abrami, Ch. Richet fils et R. Monod rapportent l'observation d'une malade atteinte d'affection puerpérale, et qui succomba après avoir présenté le syndrome de l'ictère par rétention. Il s'agissait d'un ictère par infection biliaire descendante, et le streptocoque fut retrouvé dans le foie et la bile vésiculaire. En outre, comme dans l'observation précédente, cette bile vésiculaire présentait cette particularité d'être complètement incolore; si l'absence de la réaction de Gmélín prouva que le liquide ne contenait pas trace de pigment, en revanche la réaction de Pettenkoffer, positive, permit d'affirmer la présence de sels biliaires.

La même année, Lyon-Caen (1) par l'étude de la tension superficielle appliquée aux urines, remarquait que dans certains ictères catarrhaux, à la période de convalescence, les pigments disparaissaient de l'urine avant les sels; inversement, au cours de certaines cirrhoses, il constata la présence de sels biliaires dans l'urine sans pigment.

En recherchant systématiquement les pigments et les sels dans les urines, il distingua 3 sortes de choluries :

(1) LYON-CAEN. *La tension superficielle. Son application à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères*. Thèse de Paris, 1910.

1° Les choluries complètes répondant aux ictères par rétention.

2° Les choluries pigmentaires.

3° Les choluries apigmentaires, comme il en a rencontré au cours des cirrhoses hépatiques, et qu'il a pu réaliser expérimentalement par des injections hépatotoxiques.

Triboulet (1) remarquait que dans certains ictères, la réaction de Pettenkoffer était positive dans les matières bien qu'elles fussent complètement décolorées, et terminait ainsi sa communication : « Dans la plupart des cas, il y a concomitance des deux faits : présence de pigments au sublimé acétique, ou de fluorescence de stercobiline et réaction normale de Pettenkoffer ; et d'autre part, acholie pigmentaire et réaction nulle des sels biliaires, ce qui est logique en indiquant la perturbation de la fonction biliaire totale. Mais il peut arriver, notamment avec certains ictères par rétention que la réaction des pigments fasse défaut dans les selles décolorées alors que la réaction de Pettenkoffer est encore des plus nettes. Ceci traduit alors une sorte de dissociation fonctionnelle assez intéressante à connaître. »

S'appuyant sur la recherche des sels biliaires dans les urines, et des hémococonies dans le sang, Lemierre et Brulé présentèrent en 1910 à la Société médicale des hôpitaux un certain nombre de cas d'ictère catarrhal avec dissociation par rétention isolée des pigments : ils

(1) TRIBOULET. La réaction de Pettenkoffer; son emploi empirique en coprologie clinique, in *Compt. Rend. hebdomadaire Soc. de Biol.* 16 déc. 1910, n° 36, p. 536.

apportaient la preuve définitive de l'existence de ces cas d'ictère dissocié.

Depuis cette importante communication, un certain nombre d'observations semblables a été publié.

Lemierre et Abrami (1) présentent un cas d'ictère catarrhal qui passe par deux phases bien différentes : une première de rétention totale des pigments et des sels; une seconde de dissociation avec rétention des sels et élimination des pigments par l'intestin. Cette observation montrait en outre que les signes cliniques d'intoxication par les sels concordaient avec les examens biologiques. Tout récemment, en 1913, Brault et Garban (1) apportent plusieurs cas de dissociation ictérique; sur six ictères catarrhaux observés, deux fois ils constatèrent une dissociation de la sécrétion biliaire; mais cette dissociation n'apparut qu'au décours de l'ictère; elle dura sept jours chez l'un des malades et dix jours chez l'autre. Pendant la période d'état, la rétention fut complète.

(1) LEMIERRE et ABRAMI, *Soc. méd. des Hôp.* 28 nov. 1912 : Dissociation de la sécrétion biliaire au cours d'un ictère catarrhal. Symptômes de rétention isolée des sels biliaires.

(1) BRAULT et GARBAN. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de 2 cas d'ictère catarrhal. Rétention isolée des pigments biliaires. *Bull. et mém. Société méd. Hôp.*, 13 fév. 1913, n° 5.

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION SUR LA DISSOCIATION DES ICTÈRES

I. — La bile.

La composition de la bile est assez complexe; ce liquide de couleur jaune quand il est fraîchement recueilli, renferme des acides biliaires, des matières colorantes, de la cholestérine, de la lécithine, de la mucine et de la pseudo-mucine, des sels minéraux. Il peut renfermer accidentellement une foule d'autres produits éliminés par cette voie; mais, de tous ces éléments, trois méritent de retenir plus particulièrement l'attention au point de vue du rôle qu'ils jouent en pathologie : les pigments, la cholestérine et les sels.

1° Les pigments. — La bile de l'homme renferme de la bilirubine et de la biliverdine à l'état de bilirubinate et de biliverdinate de soude, mais en réalité il ne paraît exister qu'un seul pigment originel, la bilirubine, d'où dérivent toutes les autres matières colorantes biliaires. La bilirubine correspond à la formule $C^{32} H^{36} Az^4 O^6$;

elle fournit par oxydation directe la biliverdine qui contient 8 atomes d'oxygène. De ces corps dérivent :

- a) L'hydrobilirubine, par réduction et hydratation.
- b) La bilifuscine, par hydratation (bilirubine + H^2O).
- c) La biliprasine, par hydratation et oxydation (bilirubine + $O^2 + 4 H^2 O$).

d) Par oxydation encore, la bilicyanine ou cholécyanine, pigment bleu que l'on observe dans diverses circonstances, en particulier dans la réaction de Gmelin; la cholétéline qui répond à l'anneau jaune, produit ultime de la réaction de Gmélín.

On a encore décrit d'autres dérivés des pigments biliaires, mais ces produits ont été insuffisamment étudiés.

La bilirubine provient de l'hémoglobine des globules rouges détruits, comme le prouve d'une part, l'absence des pigments dans la bile des animaux sans hémoglobine (invertébrés) — et d'autre part, la transformation *in vitro* de l'hémoglobine en bilirubine, soit en présence de foie et de glycogène, soit simplement à l'aide d'un oxydant. Sa formation est ainsi expliquée : l'hémoglobine qui est constituée par la synthèse de l'hématine et de la globine se décompose en ses deux éléments : l'hématine qui est une matière azotée ferrugineuse va perdre son fer et fixant 2 molécules d'eau donnera la bilirubine.

Dans les conditions normales, le pigment biliaire est formé par l'activité exclusive de la cellule hépatique; mais dans certains états pathologiques, il peut avoir une origine extra-hépatique, comme le prouve l'existence

des ictères hémolytiques et les processus hémolytiques locaux (Biligénie locale) dans les épanchements hémorragiques (Troisier) (1). « La genèse de la bilirubine et de l'urobiline aux dépens de l'hémoglobine indépendamment de toute intervention hépatique est donc aujourd'hui un fait bien acquis » (Widal, Abrami, Brulé) (2).

Quel est le rôle des pigments? On s'accorde aujourd'hui à lui dénier toute action dans le phénomène physiologique de la digestion; il ne représente qu'un déchet excrémental.

En résumé, la bilirubine considérée autrefois à cause de son grand pouvoir colorant comme un des éléments les plus importants de la bile, voit chaque jour son rôle diminuer d'importance. Ce n'est pas une substance spécifique de la bile, puisqu'on la rencontre normalement dans le sang (bilirubinémie physiologique de MM. Gilbert, Herscher et Posternack), et qu'elle peut être formée en dehors du foie. Elle représente simplement un produit de désassimilation de l'hémoglobine que le foie se charge d'éliminer. Quant à sa toxicité, elle n'a pu jusqu'ici être démontrée, étant donnée l'impossibilité d'injecter une bilirubine exempte d'impuretés.

2° La cholestérine. — La cholestérine existe dans la bile dans la proportion de 0,02 à 0,06 p. 100; elle fut identifiée en 1775 par Conradi qui la rencontra dans les calculs biliaires; elle fit ensuite l'objet d'une étude

(1) TROISIER. *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline*. Thèse Paris, 1910.

(2) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. « Les ictères d'origine hémolytique » *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908.

fort complète de la part de Chevreul (1) qui en précisa les propriétés physiques et chimiques; et comme on ne tarda pas à constater sa présence dans presque tous les tissus, Flint pensa qu'il s'agissait là d'un produit de déchet de l'organisme comparable à l'urée ou à la bilirubine, mais provenant de la destruction de la substance nerveuse. Nos idées sur son rôle et son origine ont complètement changé; on admet aujourd'hui qu'elle exerce une action de défense, en particulier contre les toxines.

Elle protège les téguments comme le prouve le fait qu'elle entre dans la constitution de l'enduit sébacé qui couvre la peau. Overton (2) a montré que la surface de toutes les cellules vivantes était recouverte d'une enveloppe graisseuse composée en grande partie de cholestérine qui semble remplir un rôle protecteur comparable à celui de l'enduit sébacé des téguments.

La cholestérine exerce une action anti-hémolytique des plus marquées comme l'ont montré Ramson pour les saponines, Tallqvist pour les hémolysines des botryocéphales, Iscovesco et Foucault pour les savons. D'après Windaus, elle fixerait et neutraliserait ces substances. Son rôle antitoxique n'est pas moins intéressant; en 1897, Phisalix (3) a démontré qu'elle neutralisait le venin du serpent et Girard et Lemoine ont fait des constatations analogues pour la tuberculine. Au contraire, il semble que son action soit beaucoup moins

(1) CHEVREUL. *Annales de Chimie*, 1815.

(2) OVERTON. *Studien über die Narkose*. Iéna, 1901.

(3) PHISALIX. *Soc. de Biologie*, 1897.

énergique pour la toxine tétanique (Vincent et nulle pour la toxine diphtérique comme l'ont montré MM. Laroche et Grigaut (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1911).

M. Grigaut dans un article récent (1) auquel nous empruntons ces indications a montré que chez l'homme sain le taux de la cholestérine dans le sang oscillait entre 1 gr. 60 et 1 gr. 70 par litre avec une alimentation normale. Lorsque le taux s'élève, certains accidents peuvent apparaître comme l'a montré le Professeur Chauffard; c'est ainsi que le xanthélasma, l'athérome, le girotoxon, les calculs biliaires, la rétinite brightique devraient être mis sur le compte de l'hypercholestérinémie entraînant le dépôt de cholestérine sur divers points de l'organisme. M. Grigaut a étudié les différentes variations de la cholestérinémie au cours de quelques états pathologiques. Il a montré que : 1° chez les infectés, la réaction cholestérinémique varie moins avec la nature de l'infection qu'avec l'intensité et la durée de celle-ci, et que « l'hypercholestérinémie accompagne les grands processus de l'immunisation et préside ainsi d'une manière qu'il reste à déterminer à l'édification des anticorps » (2); 2° qu'elle est fréquente dans la néphrite chronique, particulièrement chez les hypertendus; 3° chez les hépatiques, elle fait défaut dans les cirrhoses du foie; dans les ictères par rétention, elle est ordinairement très marquée, pouvant atteindre

(1) GRIGAUT. Cholestérine et Cholestérinémie. *Biologie médicale*, mars 1913, n° 3.

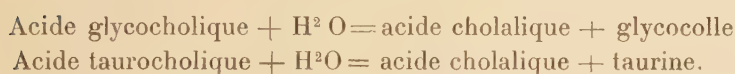
(2) GRIGAUT. *Loc. cit.*

15 grammes par litre ; cependant au cours de certains ictères hépatogènes, le taux de la cholestérine dans le sang peut rester normal, comme dans les ictères hémato-gènes. En tout cas, il fait observer que lorsque les ictériques présentent une hypercholestérinémie, il s'agit toujours d'une hypercholestérinémie passive, par opposition à l'hypercholestérinémie active des gravidiques, des infectés et des brightiques. Dans le premier cas, il s'agit d'une hypercholestérinémie par rétention, dans le deuxième cas d'une hypercholestérinémie par hyperproduction, et l'examen des capsules surrénales vient justifier cette division, puisque dans les hypercholestérinémies passives on trouve une teneur en cholestérine normale ou légèrement abaissée, alors que dans l'hypercholestérinémie active le taux de la cholestérine est considérablement augmenté dans ces glandes. Enfin si, comme l'ont montré MM. Chauffard, Laroche et Grigaut, la cholestérine est un produit de sécrétion interne des surrénales, le foie a également une influence sur sa production, mais les recherches nombreuses faites sur ce sujet ne sont pas encore parvenues à limiter ce rôle d'une façon exacte.

3° Les acides biliaires. — Autrement importants sont les acides biliaires tant au point de vue de leur rapport avec le fonctionnement de la cellule hépatique que de leur rôle physiologique et de leur toxicité. Tandis que les autres éléments de la bile peuvent se rencontrer ailleurs, les acides biliaires sont exclusifs de la bile ; dès la vie embryonnaire (Beau et Ritter), ils appa-

raissent dans le foie ainsi qu'en témoigne la réaction de Pettenkoffer positive. Ces acides biliaires varient, en nature et en proportion, suivant les espèces animales; dans la bile de l'homme, on rencontre le glycocholate et le taurocholate de soude : le premier, trois fois plus abondant que le second.

Les acides biliaires sont des composés organiques formés d'un noyau commun : l'acide cholalique, composé ternaire, et de glycocolle dans un cas, de taurine dans l'autre. En effet, ces corps se dédoublent par hydratation, suivant les équations suivantes :



Nous étudierons plus tard les différentes propriétés physiques et chimiques, grâce auxquelles on peut obtenir leur caractérisation dans les liquides organiques, et l'urine en particulier. Les acides biliaires n'existent pas tout formés dans l'organisme; l'intervention du foie est absolument nécessaire à leur constitution; c'est la cellule hépatique qui les forme au moyen des matériaux que lui apporte le sang. Kallmeyer et Alexandre Schmitt ont réalisé la synthèse des acides biliaires *in vitro* en plaçant des cellules hépatiques encore vivantes dans un mélange d'hémoglobine et de glycogène. Alors que la bilirubine peut être formée en dehors du foie dans certaines conditions pathologiques (ictère hémolytique et processus hémolytique local), il n'en est pas de même des sels biliaires dont le foie est le seul organe capable

de réaliser la synthèse par la combinaison de l'acide cholalique avec la taurine et le glyocolle comme l'ont montré Hoppe Seyler, Bidder et Schmitt, Wertheimer.

La présence de ces sels n'existe d'ailleurs que dans le foie et dans les parties supérieures de l'intestin grêle; on ne les rencontre plus dans le gros intestin, et cette disparition ne peut s'expliquer que par leur destruction; il ne peut être question d'absorption, en effet, puisqu'ils sont toxiques. Il est admis aujourd'hui qu'il se fait un dédoublement en acides amidés (taurine et glyocolle) et acide cholalique d'autre part; on retrouve les acides amidés dans l'intestin grêle supérieur et l'acide cholalique dans le gros intestin. Mais alors que les acides amidés sont résorbés ou détruits, une partie de l'acide cholalique est éliminée et le reste est résorbé. Comme l'a montré A. Weiss, les sels biliaires ne sont donc pas totalement perdus pour l'organisme, puisqu'une partie de leurs composants retournent au foie.

La toxicité des sels biliaires est loin d'être négligable ainsi que l'ont montré Dursch, Freerichs, Röhrig, Feltz et Ritter, etc.. Ils sont un poison paralysant du cœur (Freerichs, 1858 et Röhrig, 1863) comme le prouve l'expérimentation : l'injection intraveineuse de sels biliaires fait tomber le pouls de 72 à 40 pulsations à la minute avec ralentissement des mouvements respiratoires et troubles nerveux qui rappelleraient, suivant Feltz et Ritter, la symptomatologie de l'ictère grave.

Cette bradycardie provoquée par les sels biliaires tient-elle à une paralysie des ganglions cardiaques, à une action directe sur le myocarde, à une paralysie des

terminaisons du pneumogastrique, ou bien encore à une excitation des ganglions cardiaques inhibitoires? Nous verrons plus tard ce qu'il faut penser de cette bradycardie; les connaissances actuelles sur la physiologie du cœur et les méthodes graphiques qui permettent d'enregistrer le travail comparatif des différents segments de l'appareil circulatoire sont venus apporter des documents intéressants pour l'étude de cette question.

De ces faits, il résulte que la cholestérine est en partie formée en dehors du foie, que la bilirubine normalement constituée par l'activité de la cellule hépatique, peut dans certains états pathologiques être élaborée sans l'intervention de cette dernière, et que les sels biliaires au contraire, sont sous la dépendance directe et exclusive du foie. D'autre part, alors que la cholestérine se rencontre dans la plupart des humeurs et des tissus de l'organisme, que la bilirubine existe dans le sang à l'état normal, les sels sont bien localisés dans l'appareil biliaire et les premiers segments de l'intestin grêle; ils forment l'élément caractéristique de la bile.

II. — Les états cholémiques.

Comme le fait observer M. le Professeur Chauffard (1) le terme de cholémie est devenu trop général. Il signifie présence dans le sang des éléments constitutifs de la vie. Or nous savons :

(1) CHAUFFARD. Les dissociations des états cholémiques. *Presse Médicale*, n° 9, 29 janvier 1913.

1° Que deux de ces éléments existent dans le sang à l'état physiologique; ce sont d'une part la bilirubine (bilirubinémie physiologique) comme l'ont montré MM. Gilbert, Herscher et Posternack; la cholestérine d'autre part (cholestérinémie physiologique) d'après Flint et MM. Chauffard, Laroche et Grigaut.

La cholalémie au contraire doit être considérée jusqu'ici comme un trouble pathologique; peut-être existe-t-elle également à l'état physiologique; en tout cas, sa présence n'a pas encore été démontrée. Il est vrai que les procédés de recherche dont nous disposons actuellement ne permettent guère d'être affirmatif sur un tel sujet.

2° Qu'il peut y avoir dans le sang excès de pigments et par conséquent ictère sans augmentation de cholestérine et de sels, ou encore augmentation du taux de la cholestérine sans excès de pigments, ou encore présence isolée de sels avec teneur normale du sang en pigments biliaires.

A l'ancienne dénomination de cholémie, il est donc nécessaire de substituer celle des différents états cholémiques qui traduisent le passage dans la circulation de chacun des éléments de la bile en excès (bilirubinémie ou mieux hyperbilirubinémie, cholestérinémie ou mieux hypercholestérinémie et cholalémie), et de ne réserver le terme de cholémie vraie qu'à la présence dans le sang de tous ces éléments réunis.

Suivant M. le Professeur Chauffard, la cholémie vraie est donc constituée par la triade : hyperbilirubinémie, hypercholestérinémie et cholalémie.

Symptômes traduisant l'intoxication par les sels biliaires.

Si l'hyperbilirubinémie et l'hypercholestérinémie sont facilement décelables, il n'en est pas de même de la cholalémie. Actuellement, nous n'avons pas de procédé chimique ou physique qui permette d'affirmer la présence de sels biliaires dans la circulation. La réaction de Hay, fort utile pour les urines, n'est pas applicable au sérum. On sait que la réaction de Hay est basée sur la diminution de la tension superficielle que détermine la présence des sels biliaires dans l'urine. Quant à la réaction de Pettenkoffer, sa recherche dans le sang est gênée par les albuminoïdes qui la rendent impraticable.

Actuellement, nous ne pouvons affirmer l'existence de la cholalémie que par trois séries de recherches, et encore d'une façon détournée :

Dans le sang, par la constatation des hémocoanies dont nous reparlerons plus tard.

Dans l'urine, par la constatation de la cholalurie (réaction de Pettenkofer et les différents procédés qui montrent la diminution de la tension superficielle : réaction de Hay et procédé du compte-gouttes).

Quant aux signes cliniques qui traduisent l'intoxication par les sels biliaires, ils doivent être toujours recherchés, bien qu'ils n'aient pas de valeur pathognomonique. Tantôt ils n'existent pas, alors que les recherches des hémocoanies et des sels biliaires dans les urines

sont affirmatives; tantôt ils existent, à peine marqués et non pas au complet; le plus souvent, ils ne sont notés que dans les ictères aigus; ils disparaissent rapidement dès que la durée de l'ictère se prolonge; enfin, il faut bien le dire, ce sont des symptômes que l'on peut rencontrer dans nombre d'affections différentes. Nous reviendrons sur la valeur de ces recherches avant d'exposer nos observations personnelles.

De même que la notion des phénomènes hémolytiques doit nous faire penser, en présence d'un ictère avec hypercoloration des matières et acholurie, à un ictère hémolytique, et par conséquent, faire rechercher la fragilité globulaire sans laquelle il ne peut être affirmé, de même par la connaissance que nous avons aujourd'hui des ictères dissociés, tout ictère avec décoloration des matières nécessite, avant tout diagnostic, la recherche des hémocoanies dans le sang et des différentes réactions caractéristiques des sels biliaires dans les urines. En effet, il n'est plus permis de conclure, comme autrefois, qu'un ictère avec décoloration des matières et cholurie soit un ictère par obstruction des voies biliaires; un tel type clinique ne signifie plus maintenant que rétention sur un des éléments de la bile, c'est-à-dire hyperbilirubinémie. Ajoutons que l'intoxication par les sels biliaires est caractérisée cliniquement par la bradycardie et le prurit; accessoirement, on note l'asthénie et l'amaigrissement. Mais alors que la bradycardie et le prurit sont sous la dépendance directe des sels, l'asthénie et l'amaigrissement reconnaissent comme cause une absorption alimentaire défectueuse.

Le prurit est un signe que l'on observe couramment dans les ictères aigus. Il est provoqué par l'irritation des papilles nerveuses, par les sels biliaires et s'accompagne de lésions de grattage et même de papules de prurigo excoriées dans les formes persistantes. Il apparaît souvent avant l'ictère (prurit pré-ictérique); dans un cas de colique hépatique, nous l'avons vu apparaître chez une malade d'une façon brusque, intolérable, quelques heures après la bradycardie, alors que cette malade n'a jamais présenté la moindre coloration ictérique. Il semble, d'autre part, qu'il persiste plus longtemps que la bradycardie; dans de nombreux ictères chroniques, nous avons vu les malades s'en plaindre alors que le nombre des pulsations était remonté à la normale.

La bradycardie des ictériques sur laquelle Bouillaud a insisté est également un symptôme fréquent dans les ictères aigus, et particulièrement dans ceux qui débutent brusquement (colique hépatique). La diminution des pulsations peut descendre jusqu'à 50 et 40, et même Freerichs a signalé un cas de 21 pulsations à la minute. La disparition rapide de la bradycardie dans les ictères chroniques semble devoir s'expliquer par une sorte d'accoutumance de l'organisme pour les sels biliaires. La bradycardie existe-t-elle ou n'est-ce qu'une bradycardie apparente comme le prétend Bard. Dans quelle variété doit-on la ranger et quelle est son origine? Cette question fut dans ces derniers temps l'objet de nombreuses recherches, grâce à la méthode d'inscription graphique et à l'épreuve de l'atropine. On sait qu'il

existe de nombreuses variétés de bradycardie répondant à des lésions fort différentes. En dehors de la fausse bradycardie (avec bradysphygmie sans bradycardie), les bradycardies vraies comportent plusieurs variétés : la bradycardie totale et les bradycardies par dissociation auriculo-ventriculaire complète ou incomplète par trouble de la conductibilité dans le faisceau de His, et la bradycardie nodale dont la pathogénie est encore fort discutée.

Pour M. Bard, la bradycardie ictérique serait due à un rythme couplé, le premier battement cardiaque représentant la systole ventriculaire normale, transmise à la périphérie sous la forme d'une pulsation artérielle ordinaire; la deuxième prématurée et trop faible ne lance dans les artères qu'une quantité de sang insuffisante pour être perçue par les moyens dont nous disposons. La bradycardie ictérique, pour cet auteur, n'est donc qu'une fausse bradycardie, et MM. Vaquez et Esmein concluaient également au Congrès de Médecine de Paris en 1910 « que la bradycardie ictérique devait, jusqu'à plus ample informé, être tenue pour une bradysphygmie liée à des phénomènes extra-systoliques et à un bigéminisme qui ne se manifeste pas à la radiale. »

Les recherches de MM. Lian et Lyon-Caen (1) tendent à infirmer cette opinion; déjà à la Société Médicale des Hôpitaux, (13 juillet 1911) ils avaient présenté un cas de bradycardie totale ictérique; ces mêmes auteurs

(1) LIAN et LYON-CAEN. De la physiologie pathologique du pouls lent ictérique. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, janvier 1912, n° 1.

sont revenus récemment sur cette question, apportant sept observations d'ictère catarrhal dans lequel le ralentissement du pouls représentait une bradycardie vraie et totale. En effet :

1° L'auscultation attentive du cœur ne leur a jamais permis d'entendre de systole en écho.

2° Les contractions cardiaques étaient en nombre égal aux pulsations artérielles (caractères qui permettent d'affirmer une bradycardie vraie).

D'autre part, l'inscription graphique du pouls jugulaire ne leur a montré qu'une seule systole auriculaire précédant chaque systole ventriculaire. Il s'agit donc d'une bradycardie totale. De plus, ils ont noté une instabilité du pouls très nette; les pulsations radiales s'accéléraient sous l'influence de la moindre cause (changement de position), et phénomène plus important encore, l'épreuve de l'atropine s'est toujours montrée positive, contrairement à l'opinion classique.

Ces deux auteurs concluent ainsi : « Il est de règle que le pouls lent ictérique relève d'une bradycardie totale;

« Il est de règle que dans la bradycardie totale ictérique, l'épreuve de l'atropine soit positive.

« La physiologie pathologique de la bradycardie totale ictérique prête à discussion. On pourrait défendre soit l'origine exclusivement extracardiaque (pneumogastrique), soit l'origine exclusivement intracardiaque (cellule musculaire cardiaque, ganglion nerveux); mais il est plus facile d'admettre une théorie éclectique : l'intoxication biliaire porterait à la fois sur le pneumogastrique et sur le cœur, la prédominance appartenant tantôt et

le plus souvent au facteur extracardiaque, tantôt au facteur intracardiaque. »

La réaction positive à l'atropine dans la bradycardie ictérique n'a rien qui puisse surprendre. M. Lian est revenu récemment sur l'étude des bradycardies en général et a montré la valeur qu'il fallait accorder à cette épreuve de l'atropine; pour cet auteur, elle ne peut que servir à déterminer si une bradycardie est sous la dépendance de l'hypertonie du pneumogastrique; des recherches nouvelles auxquelles il s'est livré, il résulte que la bradycardie ictérique semble d'origine intracardiaque : « Elle est due à l'imprégnation toxique du myocarde, qui intervient par le trouble exercé dans la région sinusale. Une imprégnation légère agirait en excitant les terminaisons du X, d'où la bradycardie totale s'accélérait par l'atropine. Une imprégnation plus forte troublerait suffisamment le tissu musculaire du nœud de Keith et Flack, ou peut-être les cellules nerveuses de ce nœud, pour que la section fonctionnelle des filets terminaux du X par l'atropine ne modifie pas la bradycardie » (1).

La rétention des sels détermine encore une diminution de la tension artérielle plus ou moins marquée.

L'asthénie et l'amaigrissement semblent être deux phénomènes connexes, sous la dépendance d'une absorption défectueuse des graisses, et non pas sous l'action directe et spécifique des sels biliaires, comme le prurit et la bradycardie.

(1) LIAN. *Journal médical français*. L'épreuve de l'atropine et le diagnostic clinique et graphique des bradycardies, 15 février 1913, n° 2.

La plupart des auteurs admettent que l'amaigrissement est de règle au cours de l'ictère; MM. Causade et Leven (1) se sont élevés contre cette opinion qu'ils jugent un peu trop absolue. Si l'amaigrissement accompagne quelquefois l'ictère, il s'en faut de beaucoup qu'on l'observe au cours de tous les cas de rétention biliaire, suivant la conception classique. Certains ictériques maigrissent, d'autres gardent un poids à peu près stationnaire pendant toute la durée de la maladie, et cet amaigrissement devrait, d'après ces auteurs, être recherché d'une façon méthodique au cours des ictères chroniques, car il permet d'apporter un élément précieux au diagnostic étiologique de l'ictère. Les ictères avec amaigrissement sont dûs à une cause maligne (cancer), tandis que l'ictère par rétention avec un poids qui reste fixe est de cause bénigne. Ces conclusions ne doivent s'imposer toutefois, d'après ces auteurs, que lorsque toutes les causes d'erreur ont pu être écartées, telles que la formation d'œdèmes, ou d'un épanchement dans le péritoine ou dans la plèvre, susceptible de maintenir la fixité du poids, ou bien encore la concomitance d'une lésion tuberculeuse, ou du diabète, par exemple, capable de créer un amaigrissement, en dehors de l'ictère.

Nombreux sont les autres symptômes signalés par les différents auteurs au cours de l'intoxication par les sels biliaires (troubles respiratoires, digestifs, nerveux portant sur la sensibilité et la vue particulièrement),

(1) *Société médicale des hôp.*, 26 mars 1909.

mais on ne les observe pas assez fréquemment, pour qu'il soit possible d'affirmer leur relation avec la cholalémie.

D'autre part lorsque le syndrome de rétention est au complet, il ne signifie pas nécessairement obstacle sur les voies biliaires, cette rétention totale pouvant être le fait, soit d'une lésion de la cellule hépatique adultérée, qui ne laisse pas passer les pigments, soit d'une obstruction sur les voies biliaires. Cette rétention totale ou partielle due à l'élément noble de la glande hépatique et non pas à l'appareil excréteur est comparable aux lésions rénales; comme Widal et Javal l'ont montré, il peut y avoir rétention isolée portant sur les chlorures, sur l'urée, etc.

Des phénomènes de rétention peuvent exister sans ictère lorsque la rétention porte sur les sels biliaires; c'est ce qui existe dans certaines cirrhoses; nous en rapporterons plusieurs cas.

De ces quelques considérations, il se dégage :

1° Qu'il existe dans le groupe des ictères hépatogènes, — à côté d'ictères à rétention complète, dans lesquels il y a passage de tous les éléments de la bile dans le sang et les urines, — des ictères incomplets avec hyperbilirubinémie sans cholalémie, et des rétentions incomplètes portant sur les sels sans hyperbilirubinémie; dans ces deux derniers cas, un seul des éléments est retenu dans le sang et les urines, soit les pigments, soit les sels.

2° Que lorsqu'il y a rétention des pigments et des sels (hyperbilirubinémie et cholalémie), il peut s'agir soit

d'un obstacle, soit d'une hépatite, mais non d'un ictère hémolytique.

3° Lorsque la dissociation existe (hyperbilirubinémie ou cholalémie), il ne s'agit jamais d'obstruction des voies biliaires, mais d'hépatite.

Si l'on envisage simplement les différentes modifications qui peuvent survenir dans l'écoulement de la bile, deux éventualités peuvent se présenter :

A. — La rétention est totale ;

B — La rétention est partielle, pouvant porter : 1° soit sur les pigments ; 2° soit sur les sels.

La rétention totale (ictère complet, ainsi que l'appellent MM. Lemierre et Brûlé) est réalisée en clinique comme nous le savons par le type clinique bien connu de l'ictère chronique par obstruction, déterminé le plus souvent par un calcul du cholédoque, un néoplasme, une compression extérieure (tumeur ou bride péritonéale). Elle se caractérise au point de vue clinique, par trois séries de phénomènes qui correspondent respectivement à l'action particulière des éléments composant la bile et retenus dans l'organisme. La rétention pigmentaire est représentée par un ictère, colorant la peau et les muqueuses d'une façon plus ou moins marquée et plus ou moins continue suivant la cause qui lui a donné naissance ; par une décoloration absolue des matières qui deviennent blanches, argileuses ; par de la cholurie totale (Lyon-Caen). La cholalémie se traduira par les signes cliniques suivants : bradycardie, prurit, amaigrissement, asthénie générale, qui marquent l'intoxication par les signes biliaires, par l'ensemble des

réactions des sels biliaires, (Hay, Pettenkofer, etc.), et par l'absence de lipémie alimentaire; enfin, dans certains cas, la cholestérinémie déterminera du xanthome et du xanthélasma, ainsi que MM. Chauffard et Laroche en ont montré la pathogénie.

La rétention partielle peut porter, comme nous l'avons dit, soit sur les pigments, soit sur les sels; dans le premier cas, elle s'accompagne bien entendu d'un ictère avec décoloration des matières, mais les signes d'intoxication biliaire manquent; les syndromes urinaire et sanguin font défaut. Dans le deuxième cas, au contraire, l'ictère n'existe pas, les signes d'intoxication par les sels biliaires occupent le premier plan; c'est le cas des lésions hépatiques comme on les rencontre le plus souvent au cours des cirrhoses. Il y a alors cholalurie et la recherche, de hémococonies dans le sang est négative.

Cette division des ictères est encore trop schématique, ainsi que de récents cas sont venus le démontrer; une rétention complète au début peut devenir isolée dans la suite (cas de Lemierre et Abrami, de Brault et Garban, ictère catarrhal), et inversement; une rétention isolée au début peut se compléter secondairement.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons retenu tous les cas de rétention qui se sont présentés à nous, quelles que soient leur origine, leur forme clinique et leur durée, — et nous avons ainsi recherché systématiquement sur chaque malade, à côté des signes cliniques, les différentes réactions qui traduisent la rétention ou au contraire le libre passage des pigments ou des sels (nous avons écarté la recherche de la cholestérinémie).

Il nous a été ainsi possible de recueillir :

9 observations d'ictère ;

2 — de cirrhose ;

1 — de colique hépatique.

Ces 9 observations d'ictère auxquelles nous devons rattacher celle de colique hépatique comprennent :

2 cas de cancer des voies biliaires (observations n^{os} 12 et 13).

1 cas de kyste hydatique (observation n^o 14).

2 cas de lithiasé biliaire dont 1 cas d'ictère chronique par obstruction du cholédoque (observation n^o 15) et 1 cas de colique hépatique (observation n^o 11).

Enfin 5 cas plus démonstratifs pour le sujet qui nous occupe et représentant des ictères catarrhaux (observations n° 4, 5, 6, 7 et 8).

Les deux observations de cirrhose avec rétention partielle que nous avons pu recueillir concernent : une cirrhose atrophique alcoolique (observation n° 9), 1 adéno-cancer avec cirrhose (observation n° 10).

Si nous les rangeons dans la classification précédente nous voyons :

1° Que 8 de ces observations appartiennent au groupe des ictères complets ou mieux des rétentions complètes pour nous servir d'un terme plus général, puisque l'observation n° 11, bien que présentant une rétention totale des pigments et des sels, ne s'accompagnait pas d'ictère. Ce sont les observations n°s 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14 et 15 (ictère aigu et chronique).

2° Que 2 de ces observations doivent figurer dans le groupe des ictères incomplets (rétention des pigments et passage des sels), observations n°s 4 et 5 (ictères catarrhaux).

3° Que 2 autres observations représentent des cas de rétention isolée des sels biliaires (observations n°s 9 et 10, cirrhoses.)

Pour la recherche des pigments, nous avons eu recours à la réaction de Gmelin (acide nitrique nitreux) et à la réaction de Grimbert un peu plus compliquée, mais beaucoup plus précise et plus nette. On sait qu'elle consiste à séparer de l'urine, par précipitation à l'aide de chlorure de baryum, les pigments biliaires ainsi que les sulfates et phosphates, — et à les oxyder ensuite à l'aide

d'alcool à 90° renfermant 5 p. 100 d'acide chlorhydrique, auquel on ajoute quelques gouttes d'eau oxygénée pour favoriser l'apparition de la coloration verte. La recherche des pigments peut encore être pratiquée dans le sérum, suivant la technique indiquée par MM. Gilbert, Herscher et Posternack, à l'aide de l'acide nitrique nitreux ou bien par les réactions de Grimbert. La recherche des pigments dans le sérum et l'urine peut être complétée par l'examen des fèces à l'aide de la réaction du sublimé acétique (Triboulet, *Société de l'Internat des hôpitaux de Paris*, 1909).

Si l'existence d'une hyperbilirubinémie peut être facilement décelée, celle de la cholalémie au contraire est d'une affirmation beaucoup plus délicate. En effet :

1° Dans le sérum, la présence des sels biliaires ne peut jusqu'ici être reconnue; les réactions applicables aux urines ne le sont pas au sérum.

2° Dans les urines, la recherche des sels biliaires pour avoir une valeur absolue demande un certain nombre de manipulations assez longues : comme nous le verrons, il faut isoler ces sels de l'urine, plusieurs composants de l'urine pouvant présenter les réactions classiques des sels biliaires.

3° Dans les matières fécales, M. Triboulet (*Société de biologie*, 10 décembre 1910) a préconisé l'emploi de la réaction de Pettenkoffer, mais il faut bien le reconnaître, elle est d'une interprétation fort délicate; cet auteur ne l'a d'ailleurs recherchée que chez les petits sujets soumis à un régime spécial, (lait, bouillon de légumes, eau de riz). Nous l'avons plusieurs fois essayée chez

certains malades; elle ne nous a pas paru suffisamment caractéristique pour nous permettre de conclure.

4° Les signes cliniques de l'intoxication par les sels biliaires sont, comme nous l'avons vu, trop inconstants pour pouvoir entrer en ligne de compte dans l'appréciation de la cholalémie. Le prurit n'a qu'une valeur toute relative, et le seul signe clinique que nous possédions, capable d'être contrôlé, la bradycardie, n'existe que dans les ictères aigus, et plutôt même dans les ictères à début brusque.

Nous avons recherché la cholalémie par plusieurs procédés :

1° Dans le sang, indirectement, par la recherche des hémocoanies (lipémie alimentaire).

2° Dans les urines, par l'examen de la tension superficielle et par la réaction de Pettenkoffer vérifiée par le spectroscope (cholalurie).

DES HÉMOCONIES

Historique. — L'application de l'ultra-microscope à l'examen du sang permit à Rahelmann de signaler pour la première fois des éléments beaucoup plus petits que les hématies de dimension et de nombre très variable; il se borna simplement à constater leur présence, sans préjuger de leur origine, de leur nature, ni de leur signification.

En 1896 Muller (1) fait une description fort complète de ces petites particules qu'il rencontre par hasard dans le sang d'un homme atteint de maladie d'Addison. « Dans les préparations fraîches, dit-il, on voit de petits noyaux rappelant par leur aspect de fines particules graisseuses qui ne sont ni des cellules sanguines, ni des produits de destruction de ces cellules. Comme ces petites particules en forme de noyau se rencontrent près des cellules sanguines et qu'elles ont été regardées comme une possibilité d'agent de destruc-

(1) MULLER. Ueber einen bisher nicht beachteten Formbestandtheil des Blutes. *Centralblatt f. Allgem. Path. u. Pathologische Anatomie*. Iéna, 1^{er} juillet 1896, n° 13, p. 529-539.

tion du sang ou comme des produits de destruction de ces corps, nous proposons de les appeler *hémococonies*, ou poussières sanguines (Blutstaübchen) ». En 1907, Alfred Neumann (1) dans une étude fort complète, revient sur la question et donne la manière de rechercher ces hémococonies; il les a recherchées chez deux individus atteints de cancer de l'estomac, chez des nourrissons et des adultes sains. Dans tous ces cas, il a constaté leur présence, remarquant qu'elles sont particulièrement visibles après un repas riche en graisse, et attire l'attention sur l'utilité de leur recherche dans les altérations motrices de l'estomac et quelques affections intestinales. Mais, ajoute-t-il, on ne peut pas les compter, si ce n'est d'une façon toute approximative et purement conventionnelle. En 1908, Schelbe (2) recherche la lipémie alimentaire des nourrissons par l'observation des hémococonies en suivant la technique de Neumann et par la méthode de Neisser et Brauening pour apprécier la quantité de graisse par l'intensité du trouble dans le sérum; il montre que s'il est impossible, par la recherche des hémococonies, d'apprécier la quantité de graisse absorbée, du moins ce procédé est-il précieux pour noter d'une façon exacte le moment d'apparition de la graisse dans le sang. En 1909, Leva (3) au cours de ses recherches sur la lipémie alimentaire

(1) ALF. NEUMANN. Ueber Ull.mik. Blutuntersuchungen zur zeit der Fettresorption bei Gesunde u. Kranken. *Wiener Klin. Woch.*, 1907 n° 28 p. 851 (853).

(2) SCHELBE. Untersuchungen über die Fettresorption des Säuglings. *Münchener Medicinische Woch.*, 10 mars 1908 n° 20, pages 492 à 496.

(3) LEVA. Ueber alimentäre Lipämie. *Berliner Klinische Wochenschrift*, n° 21, 1909, pages 961-965.

recherche systématiquement les hémococonies chez tous ses malades, tant au point de vue du nombre que du moment d'apparition et de leur volume ; il cite notamment trois cas d'ictère avec retard considérable dans leur apparition.

Description Générale. — A. *Forme.* — Les hémococonies sont des granulations brillantes, animées de mouvements browniens extrêmement vifs et continus ; elles se détachent avec une grande netteté sur le fond noir du champ ultra-microscopique.

B. *Nombre.* — Tantôt très abondantes, tantôt rares ; leur nombre, à l'état normal, varie avec plusieurs facteurs (nourriture, temps qui s'écoule entre l'ingestion de la graisse et la prise du sang.)

C. *Siège.* — Elles siègent un peu partout : dans les espaces plasmatiques, sur les préparations bien faites où les globules rouges sont rangées en pile, — autour des globules rouges, dans les cas où une pression un peu trop forte de la lamelle a éparpillé les hématies sur tout le champ de l'ultra-microscope.

D. *Dimension.* — Leur dimension est fort variable ; les plus grosses ne dépassent pas $1\ \mu$; beaucoup sont de dimensions inférieures ; dans les cas de lipémie très marquée, à la suite d'un repas très abondant en graisse, on constate une véritable poussière d'hémococonies extrêmement petites, qu'on devine plutôt qu'on ne voit. Léva en distingue trois sortes : grosses, moyennes petites.

C. *Mobilité.* — Tous les auteurs qui ont étudié les

hémococonies insistent sur leur extrême mobilité; c'est là en effet un grand caractère distinctif qui permet de les différencier de tous les autres éléments (bactéries, débris de globules, granulations ε et α , poussières, impuretés diverses, défauts du verre). « Ils sont doués de mouvements incessants (mouvements moléculaires), et se déplacent d'une façon évidente » (Müller). — Cet auteur s'est demandé si cette particularité n'était pas due aux mouvements des globules rouges, entraînés par la fluidité de la préparation. — Il semble que les hémococonies aient une mobilité propre; quand les globules rouges deviennent immobiles, après quelques minutes d'attente, on peut constater que les hémococonies continuent à se déplacer; — d'autre part, ainsi qu'il le fait remarquer « le changement entre clair et sombre paraît être une preuve évidente de leur mobilité, car ces petits noyaux, par leur mouvement de danse, se montrent tantôt au-dessus, tantôt au-dessous, tantôt au niveau du point du microscope ».

Moment d'apparition. — Leur apparition dans le sang commence à l'état normal une demi-heure environ après l'ingestion de matières grasses. « Ce sont les plus petites qui apparaissent en premier (grains de poussière, Leva); les plus grosses s'observent ensuite, d'abord très clairsemées, puis leur nombre va en augmentant; lorsque le maximum est atteint, ce sont les grosses qui prédominent »: Ce maximum s'observe entre une heure et demie et deux heures après le repas

Leur persistance dans le sang est très longue, surtout

après un repas riche en graisse, et l'on admet qu'il faut attendre environ 15 heures pour noter leur complète disparition. Leva, sur lui-même, ne put noter leur disparition absolue qu'au bout de 22 heures.

D'après ce même auteur, elles ne changeraient pas de volume; il n'a jamais pu observer au microscope la fragmentation des grosses hémococonies en petites. Pour une même teneur en graisse, leur forme en même temps que leur nombre varie avec la substance ingérée; c'est le lait qui parut lui donner le moins d'hémococonies, puis viennent l'œuf, le fromage, l'huile d'olive qui donnent déjà des hémococonies beaucoup plus grosses; le beurre, le lard donnent le maximum de volume et de nombre.

Leur signification. — Leur signification a une grande valeur, comme l'ont montré Müller, Neumann, Leva au point de vue de la digestion des graisses. Lemierre et Brulé ont établi le rapport étroit qui les unit à la présence des sels biliaires dans l'intestin. Pour ces derniers auteurs « les hémococonies ne sont autre chose que des particules de graisse émulsionnée dans l'intestin grêle et absorbée par les chylifères. »

Leur origine grasseuse est en effet démontrée :

1° Par leur présence dans le sang des individus qui ont ingéré des graisses; chez les individus qui en ont été privés, les hémococonies font défaut (nombreuses expériences de Leva et de Neumann).

2° Elles sont d'autant plus nombreuses, plus précoces plus grosses, et plus longtemps observées, que le sujet

a absorbé davantage de graisse (observations personnelles).

3° Chez certains malades polyphages, les mêmes constatations peuvent être faites (observations de Leva et observations personnelles de deux diabétiques).

4° Chez les animaux qui se nourrissent de graisse, on les rencontre d'une façon constante; inversement elles sont absentes chez les herbivores (Müller).

5° Weichselbaum trouva dans le sang d'individus atteints de fracture de toutes petites boules brillantes incorporées en partie dans les globules blancs; il pense que ces corpuscules graisseux proviennent de la moelle.

Faut-il les assimiler aux hémococonies ?

6° L'examen du sang, riche en hémococonies, décèle une forte teneur en graisse.

7° Comme les graisses les hémococonies présentent une très faible densité (centrifugation); elles ne se colorent cependant pas par l'acide osmique.

Lemierre et Brulé (1) se sont attachés à montrer par l'expérimentation la relation de ces deux phénomènes : l'apparition des hémococonies dans le sang et le passage normal des sels biliaires dans l'intestin.

1° La résection du cholédoque chez le chien, malgré une alimentation grasseuse abondante, supprime d'une façon constante toute hémococonie.

2° Par l'injection de sérums hépato-toxiques provenant de lapin à qui ils avaient injecté des nucléo-protéïdes hépatiques de chien suivant la méthode de Bierry

(1) LEMIERRE et BRULÉ. Rétention biliaire dissociée et ictère par lésion de la cellule hépatique. *Mouvement médical*. Mars 1913, n° 3.

et Mayer, ces mêmes auteurs sont arrivés à provoquer chez le chien des ictères dissociés avec rétention de pigments et passage des sels; dans ces cas, ils ont constaté des hémococonies, en même temps que les urines ne contenaient pas de sels biliaires.

Avec des sérums plus actifs employés en plus forte quantité, ils ont pu provoquer chez les chiens des ictères pigmentaires d'abord, qui se sont complétés au bout de 2 à 3 jours, comme en témoignaient l'absence d'hémococonie dans le sang et les différentes réactions urinaires positives. Dans d'autres cas, l'ictère obtenu était complet dès le début.

3° Après ligature avec résection des canaux pancréatiques, les hémococonies apparaissent consécutivement à l'ingestion de graisse, aussi abondantes qu'à l'état normal.

Cliniquement les phénomènes de rétention des sels concordent toujours avec une digestion défectueuse des graisses; dans ces cas, l'on ne trouve que fort peu d'hémococonies et souvent même pas du tout. Les observations que nous rapportons confirment ces données.

Tous les auteurs ne sont cependant pas d'accord sur la nature des hémococonies; certains les considèrent comme des éléments de désagrégation, soit des globules rouges (Stengel) soit des globules blancs (Stokes et Weggefath).

Pour Cottin l'origine des hémococonies est double; si la plus grande partie d'entr'elles est de nature graisseuse, quelques-unes, cependant, représenteraient des granulations intra-leucocytaires mises en liberté; il

s'appuie sur ce fait qu'il n'a jamais rencontré de préparation sanguine où les hémococonies faisaient totalement défaut, et d'autre part sur l'augmentation légère des granulations libres, dans le sang des animaux soumis à l'action prolongée des rayons X. Les expériences de Stokes et Weggefath tendraient à confirmer cette opinion : ces deux auteurs ont pu constater sur du sang traité par la chaleur ou par certaines substances telles que l'eau distillée alcoolisée, certains acides ou bases des mouvements amiboïdes très marqués des leucocytes et une effervescence des granulations contenues à leur intérieur. Ils purent même constater que quelques leucocytes se vidaient de leurs granulations, et ils en conclurent que celles-ci joueraient un rôle encore mal connu dans l'immunité.

De la recherche des hémococonies. — La recherche des hémococonies à l'ultra-microscope est fort simple : il suffit de prendre une goutte de sang au malade une heure et demie ou deux heures après le repas d'épreuve et de la déposer sur une lame que l'on recouvre ensuite d'une lamelle sur laquelle on exerce une très légère pression. Certaines précautions demandaient à être prises cependant, si l'on veut essayer d'apprécier le plus exactement possible, le nombre d'hémococonies. Il faut éviter que la lamelle ne glisse sur la lame, ce qui exposerait à une dissémination des globules sur tout le champ de l'ultra-microscope, et pourrait masquer une grosse partie des hémococonies, — la préparation doit être très mince.

Dans les préparations bien faites, les globules rouges doivent être en pile, limitant des espaces plasmatiques où les hémocories peuvent être observées aisément. Leur reconnaissance est d'ailleurs fort aisée : il suffit de les avoir observées une fois pour les déceler à coup sûr. Nous avons cependant toujours vérifié, avant l'examen du sang, la pureté de nos lames et de nos lamelles, certains défauts du verre, pouvant en imposer à un examen superficiel pour des hémocories. Il est vrai que leur extrême mobilité permet toujours de les différencier dans les cas douteux.

Pour éviter toute cause d'erreur, il est bon d'examiner le sang avant et après le repas d'épreuve, le sang avant l'ingestion de graisse pouvant contenir encore des hémocories provenant du repas précédent et fausser les recherches en ce qui concerne leur date d'apparition et leur nombre. Si l'on ne trouve pas d'hémocories une heure et demie ou deux heures après l'ingestion de graisse, il est utile de recommencer l'examen du sang dans la suite, toutes les demi-heures, la digestion pouvant être retardée, fait intéressant à connaître dans certains cas.

La préparation doit être examinée à l'ultra-microscope, le plus tôt possible après la prise de sang, et très rapidement pour éviter la coagulation favorisée par la chaleur dégagée de la source lumineuse.

Il est évident, d'autre part, que la réaction de Pettenkoffer et celle de Hay doivent être recherchées dans les urines recueillies dans le même temps. Dans les cas de calcul, par exemple, l'obstacle peut être levé brusque-

ment; les sels biliaires passant alors dans l'intestin assurent l'apparition des hémocories dans le sang, alors que les urines contiennent des sels pendant quelques heures encore.

Repas d'épreuve. — La veille au soir le malade ne doit ingérer que le moins possible de graisse; au bout de 14 heures, le lendemain, on lui fera prendre le repas d'épreuve.

Au début de ses expériences, Neumann fixait la quantité de beurre qui devait être absorbée par le malade à 300 à 400 grammes; depuis il réduisit la quantité à 100 grammes environ, les trop grosses masses de beurre ingérées pouvant gêner l'observation des hémocories. Lemierre et Brulé donnent de 20 à 30 grammes de beurre. Léva donne 20 grammes de beurre avec 45 grammes de pain et une tasse de thé sans lait. En ce qui nous concerne, nous avons toujours fait absorber à nos malades une quantité de beurre oscillant entre 40 et 50 grammes. Cette dose a toujours été facilement acceptée par nos malades et permet d'apprécier très nettement la lipémie alimentaire.

Essai de numération. — Ces granulations sont trop petites et trop nombreuses chez l'individu normal pour que l'on puisse les soumettre à une numération par le simple examen à l'ultra-microscope; d'autre part, les globules rouges viennent par leur présence en cacher un certain nombre. Si, d'autre part, on les recherche dans le sérum, il est possible qu'un certain nombre soit entraîné par les globules blancs ou rouges. Actuellement, malgré toutes les tentatives de numération faites

par les différents auteurs qui se sont occupés de cette question en Allemagne, on ne peut apprécier leur nombre que d'une façon toute conventionnelle et approximative.

Alfred Neumann avait établi artificiellement quatre degrés : 0, peu, moyennement, beaucoup. Mais, l'auteur reconnaît lui-même qu'il est impossible d'exprimer de cette manière le nombre d'hémoconies correspondant exactement à chaque degré. Léva définit, par une notation un peu plus précise, la différence qui existe entre les divers degrés que l'on peut rencontrer. Pour cet auteur : 1 signifie un nombre d'hémoconies assez restreint pour pouvoir être aisément comptées; 2 marque un degré supérieur dans lequel les hémoconies ne peuvent plus être comptées; 3 lorsque tout le champ ultra-microscopique est recouvert d'hémoconies; 4, tous les espaces compris entre les globules sont remplis d'hémoconies. Léva ajoute qu'après 5 quarts d'heure, le sang d'un individu sain doit présenter une richesse en hémoconies correspondant au degré numéro 2 et, deux heures à deux heures et demie après, il doit y avoir au moins le numéro 3. Le retard dans l'apparition de ces différents degrés indique soit une lésion de l'estomac portant sur sa motricité, soit une diminution des sels. En effet, dans les cas d'atonie gastrique et de sténose du pylore, Léva a constaté un retard considérable dans l'apparition de ces hémoconies, ce qui est logique par suite du long séjour des aliments dans l'estomac. Voici ce qu'il a constaté dans plusieurs cas d'ictère : un cas d'ictère catarrhal présentant un grand retard et une

forte diminution des hémocories avec relativement beaucoup de grosses formes; deux cas de lithiase biliaire pour lesquels il nota également un retard et une diminution considérables. Les observations de Lemierre et Brulé, de Brault et Garban, de Lemierre et Abrami et les nôtres concordent avec les résultats fournis par Léva. Dans les cas que nous avons suivis, nous avons constaté le parallélisme existant entre la présence des sels biliaires dans les urines et l'absence des hémocories, ou leur diminution considérable et inversement, chez des malades dont les urines étaient dépourvues de toute trace de sels biliaires, la lipémie alimentaire s'est rencontrée d'une façon constante. Nos observations sont des exemples nouveaux de la relation qui existe entre la lipémie alimentaire, caractérisée par la présence des hémocories et le rôle des sels biliaires.

De la disparition des hémocories constatées dans le sang.
— Que deviennent ces hémocories? Telle est la question que s'est posée Schelbe sans pouvoir y répondre d'une façon certaine. Disparaissent-elles sans modification, absorbées par les cellules des tissus? Overton dit que les cellules vivantes sont facilement perméables aux substances lipoïdes et l'on sait qu'en botanique, comme le fait remarquer Schelbe il y a des cellules chargées de substance grasseuse. Faut-il admettre au contraire que les hémocories se divisent et se fragmentent (Pflüger), avant d'être absorbées par les tissus, bien qu'aucun observateur ne l'ait constaté à l'ultra-microscope.

Ces hémocories représentent-elles d'autre part toute

la graisse absorbée et s'accordent-elles avec ce que nous apprend la physiologie. Il est permis de penser qu'elles ne sont qu'une partie de ces graisses : Lemierre et Brulé purent constater sur des chiens dont ils avaient réséqué des canaux pancréatiques une quantité d'hémocories aussi considérable que sur des chiens normaux. Or nous savons que le pancréas a une action prépondérante sur les graisses; et il nous paraît utile d'exposer brièvement le mécanisme de la digestion des graisses tel que le conçoivent les physiologistes actuels.

Les graisses sont ingérées à l'état de graisse neutre, et dans le tube digestif elles subissent un dédoublement en glycérine et en acides gras en même temps qu'elles sont émulsionnées, conditions grâce auxquelles leur absorption est possible. Par un travail de synthèse, la cellule intestinale reconstitue ces graisses. Plusieurs lipases contribueraient à ce dédoublement :

1° Une lipase gastrique élaborée par la muqueuse de l'estomac (Heinsheimer) qui agirait sur les graisses émulsionnées.

2° Une lipase intestinale signalée par Schiff, en 1892.

3° La lipase pancréatique dont l'existence a été démontrée par les travaux mémorables de Claude Bernard; son rôle est prépondérant, comme l'on sait.

Bayliss et Starling ont montré que le chyme gastrique, par son acidité, provoque sur la muqueuse duodénale la production d'une sécrétine qui, passant ensuite dans la circulation, va influencer le pancréas et provoquer sa sécrétion. Fleig a prouvé que la présence de savons alcalins au niveau du duodénum détermine par

un mécanisme analogue la production d'une saprocrinine qui provoque une hypersécrétion de la lipase pancréatique. Comme l'a montré le professeur Roger (1), l'émulsion des graisses ne doit pas être attribuée à un ferment pancréatique spécial, elle tient simplement à des conditions physico-chimiques.

Quel rôle joue la bile dans la digestion des graisses ? Les expériences de Dastre tendent à prouver que la bile ne secrète pas de ferment, mais augmente l'activité de la lipase pancréatique ; elle a une action zymosténique (Roger) sur le ferment lipolytique du pancréas. Les expériences de Raschfort et de Bruno viennent à l'appui de cette conception.

« Si l'on représente par 1 la quantité de graisse neutre qui est dédoublée par le suc pancréatique, on représentera par 2 et même $2 \frac{1}{2}$ l'intensité de la fermentation quand on ajoute un peu de bile au mélange. Si en même temps on fait intervenir une trace d'acide chlorhydrique de façon à réaliser ce qui se passe dans la première portion du duodénum, le dédoublement sera un peu plus marqué ; il sera égal à 3 ». (Prof. Roger).

D'après ce qui précède, la bile seule serait dépourvue d'action sur la graisse (sans le secours du suc pancréatique dont elle renforce l'action) ; ceci n'est plus exact, si l'on admet que les hémococonies représentent une nouvelle forme de l'absorption de la graisse. Lemierre et Brulé ont montré que les sels biliaires étaient capables de déterminer à eux seuls l'apparition des hémococonies

(1) ROGER : *Digestion et Nutrition*. Masson, 1910.

(résection du canal cholédoque), et qu'au contraire, la ligature des canaux pancréatiques n'entravait pas l'apparition des hémococonies dans le sang.

Les hémococonies semblent donc représenter sous une forme particulière une partie des graisses absorbées, grâce à l'action exclusive des sels biliaires en dehors de toute intervention pancréatique.

Récemment le professeur Roger (1) est revenu sur le rôle de la bile; il montre qu'en outre de son action zymosthénique sur le lipase pancréatique, « la bile peut agir par son alcalinité et favoriser la formation des savons. Enfin, par sa propriété de dissoudre une petite quantité de graisses et de savons calciques, elle joue un rôle dans les transformations ultérieures et dans l'absorption des matières grasses ».

Les résultats coprologiques donnés par M. René Gaultier établissent à nouveau le rôle important de la bile dans la digestion des graisses, puisque cet auteur a constaté que la quantité de graisse non absorbée atteignait 40 p. 100 quand la sécrétion biliaire était supprimée, 70 à 80 p. 100 quand la sécrétion pancréatique était supprimée, et 90 p. 100 quand les deux sécrétions étaient supprimées.

M. Hédon a étudié la composition du chyle sur des animaux à qui il avait enlevé le pancréas, et dont quelques-uns étaient porteurs d'une fistule biliaire. Il remarqua que la quantité de graisse contenue dans le chyle était encore importante quand le flux biliaire arri-

(1) ROGER. *Presse Médicale* : Quelques considérations sur le rôle de la bile. 19 février, n° 15, page 137.

vait dans l'intestin, alors qu'elle était nulle chez les animaux fistulisés.

De ces différentes expériences, il résulte que la bile, par son action exclusive, peut digérer les graisses en quantité beaucoup plus considérable qu'on ne le pensait autrefois ; la présence de nombreuses hémocoques dans le sang d'individus normaux ayant ingéré des matières grasses, et leur absence chez les malades atteints de rétention biliaire totale ou de rétention des sels, sans lésion du pancréas, en sont une nouvelle preuve.

RECHERCHE DES ACIDES BILIAIRES DANS LES URINES

Plusieurs procédés peuvent être employés pour la caractérisation des acides biliaires dans les urines.

I. — Réaction de Hay (connue également sous le nom de réaction de Haycraft).

Les acides biliaires et leurs sels provoquent un abaissement considérable de la tension superficielle des liquides; c'est une particularité que l'on peut mettre à profit pour déceler leur présence dans l'urine. Dans ce but, on peut employer deux procédés :

Dans la méthode de Hay (réaction de la fleur de soufre), le liquide dans lequel on soupçonne la présence des acides ou des sels biliaires est placé dans un verre; on soupoudre légèrement la surface du liquide avec de la fleur de soufre, au moyen d'une gaze ou d'un tamis pour éviter la chute de gros flocons de soufre. La présence des acides biliaires est révélée par la chute rapide du soufre au fond du verre. Cette réaction est séduisante par sa simplicité, mais elle est assez irrégu-

lière et nullement caractéristique de la présence des acides biliaires.

MM. Brault et Garban ont apporté une légère modification dans la recherche de la réaction de Hay, qui permet de la rendre plus sensible ; ils pratiquent cet examen en chambre noire, à l'aide d'un éclairage intensif analogue à celui dont se sert M. Grigaut pour l'urobiline : le faisceau lumineux traverse le verre chargé d'urine immédiatement au-dessous de la surface du liquide, condition qui permet d'apercevoir dans certains cas des précipitations très fines qui auraient passé inaperçues par le procédé ordinaire.

Si la réaction de Hay n'est pas spécifique de la présence des sels biliaires dans les urines, mais simplement fonction de la tension superficielle diminuée, il n'en est pas moins vrai qu'elle constitue une indication précieuse pour le clinicien. Lyon-Caen a montré les différentes substances « à pouvoir dénivellateur » capables de diminuer la tension superficielle des urines qui déjà dans les conditions normales se trouvent inférieures à celles de l'eau distillée. Ce sont, comme produits exogènes, l'alcool, le chloroforme, le chloral, etc... ; comme produits endogènes : le sang, l'hémoglobine, les sels biliaires et les peptones. Ainsi donc, chez un malade, en l'absence de toute médication, ayant des urines en apparence normales (sans hématurie ni hémoglobinurie), la réaction de Hay, positive, ne peut signifier que peptonurie ou cholalémie.

Les autres substances constitutives de la bile, qui ont fait l'objet de recherches identiques de la part du

même auteur, la cholestérine et les pigments (bilirubine et biliverdine) notamment n'influenceraient pas la tension superficielle. Cependant, M. Meillère a montré que la tension superficielle de l'urine pouvait être modifiée dans une certaine mesure par tous les composants urinaires, « les sels biliaires étant bien entendu, de tous ces composants, ceux dont l'action est à poids égal le plus marqué. »

II. — Méthode du compte-gouttes. — On peut constater plus rigoureusement et mesurer même au besoin les modifications de la tension superficielle des urines en opérant de la même manière qu'avec tous les liquides sur lesquels on désire effectuer cette mesure en observant le débit d'écoulement ralenti par un artifice quelconque. La méthode du compte-gouttes de Duclaux, proposée par ce savant pour des recherches de ce genre, a été appliquée à l'urine par M. G. Meillère; 5 centimètres cubes d'eau distillée à la température de 15° fournissent exactement 100 gouttes par écoulement libre à ce compte-gouttes spécial. L'urine normale fournit en moyenne CVII à CX gouttes dans les mêmes conditions.

La présence des acides biliaires dans l'urine augmente notablement ce chiffre. Il est utile de filtrer préalablement l'urine de façon à séparer les particules solides qui peuvent gêner l'écoulement du liquide. C'est ainsi que dans les urines où les réactions de Hay et de Pettenkoffer étaient positives, nous avons toujours constaté un nombre de gouttes très supérieur à la nor-

male; ce nombre a oscillé entre CXXXIV etCXLIX (cas extrêmes).

Bien que supérieure à l'épreuve de Hay, puisqu'elle permet une mesure, approximative il est vrai, de la quantité de sels biliaires contenus dans l'urine, l'essai au compte-gouttes ne fournit lui-même qu'une indication du même ordre puisqu'il repose sur la tension superficielle qui peut être influencée par les substances que nous avons déjà signalées.

Ajoutons que la tension superficielle peut encore être évaluée par des appareils plus précis : le stalagmomètre notamment, mais il n'est guère possible de les employer en clinique.

Procédés plus précis. — Pour caractériser d'une façon certaine la présence des acides ou des sels biliaires dans les urines, il faut nécessairement isoler ces derniers assez complètement pour vérifier en toute sécurité leurs propriétés physiques et chimiques.

Les auteurs conseillent de reprendre par l'alcool le résidu fourni par l'évaporation de l'urine et d'essayer sur l'extrait alcoolique les réactions des acides biliaires. Ce procédé amène bien une concentration relative des produits biliaires, mais ces derniers sont encore trop souillés de matières étrangères pour qu'on puisse songer à les caractériser directement sur ce résidu alcoolique.

M. G. Meillère a étudié à deux reprises l'isolement des acides biliaires de l'urine (Société de biologie, 1911 et 1913).

Il a constaté d'abord que ces acides pourraient être

extraits par agitation de l'urine avec un dissolvant approprié non miscible à ce liquide, tel que le chloroforme, l'éther, l'éther acétique, l'acétate d'amyle, à condition de traiter l'urine acidulée par petites portions en présence d'un grand excès de solvant. On dépouille ensuite ce dernier des acides biliaires qu'il a pu entraîner en l'agitant avec un peu d'eau ammoniacale. Le liquide ammoniacal évaporé est ensuite soumis aux différents essais. On peut encore recueillir les acides biliaires par simple évaporation du solvant.

Dans ces dernières recherches, M. Meillère a constaté que les acides biliaires se comportent comme de véritables pigments vis-à-vis des réactifs qui précipitent ou adsorbent ces derniers. C'est ainsi que l'on entraîne facilement les acides biliaires d'une urine en saturant celle-ci au moyen d'un sel ammoniacal, le sulfate en particulier. Ces acides sont également entraînés par le précipité que provoque dans une urine une addition d'acide phosphotungstique ou d'acide silicotungstique, et d'une façon générale, par tous les précipités de nature colloïdale dont on provoque la formation au sein de l'urine : précipitation des albuminoïdes, précipitation des phosphates ou des urates par divers réactifs, etc. Il se produit une sorte de phénomène de collage analogue à celui qui se passerait avec des matières colorantes ou des corps en suspension. Il y a plus, les acides biliaires peuvent être adsorbés par un colloïde formé en dehors du liquide et ajouté à ce dernier, et même par certaines poudres amorphes.

Le corps étranger qui réalise le plus facilement cet

entraînement est le noir animal, fixant énergiquement les sels biliaires que l'on peut recueillir ensuite par un dissolvant approprié (alcool plus ou moins concentré). Cette fixation est si intense qu'il suffit de 5 à 10 grammes de charbon pour traiter le résidu fourni par 1 litre d'urine même très riche en acides biliaires; le résidu doit être lavé avec de l'eau froide pour chasser l'urée et les sels; il est repris ensuite par l'alcool froid qui entraîne la totalité des acides et des sels biliaires.

Malgré sa simplicité, cette méthode n'est pas d'une application suffisamment générale, suivant M. Meillère qui l'a perfectionnée en mettant simultanément à contribution l'entraînement des dérivés cholaliques par divers procédés et leur fixation par le charbon. Pour la précipitation des acides biliaires, on peut se servir soit d'acide phosphotungstique en présence d'acide chlorhydrique, soit des sels ammoniacaux, le sulfate en particulier; ce sont les modes de précipitation qui entraînent le plus complètement les sels biliaires. Voici la technique préconisée par M. Meillère :

200 centimètres cubes d'urine non filtrée, introduits dans un matras, sont additionnés de 2 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable et de 130 grammes de sulfate d'ammoniaque ordinaire. L'essai est mis au bain-marie jusqu'à dissolution du sel, et le liquide est ensuite versé dans une éprouvette et abandonné à lui-même pendant 24 heures.

On provoque ainsi la précipitation d'une partie du pigment normal et la totalité des pigments anormaux ainsi que des acides biliaires. On sépare le précipité, de

préférence par centrifugation. Dans le cas où l'on serait obligé de recourir à la filtration, nous conseillons d'opérer celle-ci sur un disque perforé relié au vide par un dispositif approprié et recouvert de pâte de papier, par filtration préalable du liquide obtenu en malaxant du papier à filtre dans de l'eau tiède. La filtration par le vide sur un disque ainsi préparé s'effectue d'une façon très régulière ».

« Le précipité recueilli par l'un ou l'autre procédé (centrifugation ou filtration) est lavé avec un peu de solution saturée de sulfate d'ammoniaque, puis essoré le plus complètement possible, séché et épuisé ensuite par l'alcool à 95° *bouillant* qui enlève les acides biliaires et une partie des pigments. La solution alcoolique est évaporée sur 2 grammes de charbon animal, et le résidu est ensuite épuisé à *froid* par l'alcool à 50°-60°.

Cette dernière solution évaporée laisse un résidu sur lequel on peut caractériser les acides biliaires par leurs réactions physiques ou leurs réactions chimiques (1) ».

I. — RÉACTIONS PHYSIQUES. — *Recherche et mesure de la diminution de la tension superficielle déterminée par les sels biliaires qu'on vient d'isoler.* — M. Meillère conseille de dissoudre le résidu dans un peu d'eau ammoniacale et, après avoir évaporé de nouveau à sec, de reprendre par 20 centimètres cubes d'eau, c'est-à-dire 1/10^e du volume d'urine primitif; on mesure alors la tension superficielle par le procédé du compte-gouttes

(1) C. R. de la Soc. de Biologie, 2 mai 1913, n° 15.

de Duclaux en comparant avec une solution titrée de glycocholate de soude.

On obtiendra une évaluation à peu près exacte en se rappelant qu'une solution de glycocholate de soude au 1 100° donne CL gouttes à la pipette de Duclaux jaugée à 5 centimètres cubes.

II. — RÉACTIONS CHIMIQUES. — *Procédé de Pettenkoffer.*

— Cette réaction a été primitivement obtenue en faisant agir l'acide sulfurique concentré sur le produit biliaire en présence d'une trace de saccharose. L'étude systématique de cette réaction a montré que cette dernière était due en réalité à l'action du dérivé furfurolique formé par l'action de l'acide sulfurique sur le sucre. J. Ville et E. Derien (*Soc. de biologie*, 1908, p. 175), ont reconnu que la réaction de Pettenkoffer et les modifications qui en ont été proposées utilisaient trois catégories bien distinctes de réactions, se distinguant nettement par les spectres d'absorption que fournit la matière colorante obtenue. Il peut y avoir en effet :

a) Réaction furfurolique simple (dite de Mylius).

b) Réaction méthylfurfurolique (dite de Neuberg et Randschwerger).

c) Réaction oxyméthylfurfurolique (dite de Pettenkoffer) donnée par le saccharose.

Technique. — « La réaction furfurolique s'obtiendra de préférence en traitant une proportion connue du résidu par 2 centimètres cubes d'acide sulfurique contenant 1/5° de son volume d'eau. On fait cet essai dans une capsule de porcelaine placée sur un bain d'eau porté à 60° au maximum, en ajoutant peu à peu du furfurol

sous forme de solution aqueuse au $1/10^{\circ}$, au moyen d'un compte-gouttes, tant que la coloration rouge carmin augmente, en évitant d'employer un excès de réactif. L'essai porté devant la fente rétrécie d'un spectroscope, dans une cuve triangulaire, donne, quand il est examiné sous une épaisseur convenable, une large bande dans la région verte du spectre, plus nettement visible quand on déplace le spectre vers la gauche pour mieux éclairer cette région.

Une partie de cet essai additionnée d'environ $1/4$ à $1/3$ de son volume d'acétone, puis d'un peu d'alcool à 95° , est maintenue ensuite 1 minute au bain-marie à 60° . La teinte du liquide vire au lilas puis au violet bleu.

L'examen au spectroscope dans la cuve prismatique permet de constater l'atténuation progressive de la bande située dans le vert et l'apparition d'une bande très nette, mais plus étroite, dans l'orange, à cheval sur la raie D, et un peu à gauche de cette dernière raie en même temps que paraît à la limite du jaune et du vert une petite bande très fugace » (1). Cette modification de la réaction de Pettenkoffer réalisée par M. Meillère se rapproche de la réaction de Guérin obtenue par l'action de l'acide sulfurique en présence d'un excès de furfurol. Nous terminerons en indiquant une autre réaction signalée par M. Meillère à la Société de Pharmacie (mars 1913); on peut la réaliser en faisant agir sur les acides biliaires l'acide sulfurique additionné de vaniline à une température de 50 à 60° . Il se produit

(1) MEILLÈRE. Recherche et caractérisation des acides biliaires dans l'urine. *C. R. H. Société de Biologie*, 2 mai 1913 n° 15.

dans ces conditions une coloration rouge orangé d'une grande intensité, passant peu à peu au rouge sang et présentant au spectroscope une large bande d'absorption dans le vert.

On ne doit pas oublier que la réaction de Pettenkofer n'est pas strictement caractéristique des acides biliaires. Plus de soixante principes immédiats empruntés aux deux règnes organiques fournissent une réaction analogue. Il s'agit là en effet — comme pour la plupart des réactions colorées — de la réaction d'un certain groupement d'atomes, d'une simple réaction fonctionnelle en un mot, apportant un élément d'appréciation mais non une certitude. L'exécution directe de cette réaction sur un complexe tel que l'urine n'a donc qu'une valeur très relative et doit être appuyée sur d'autres investigations physiques ou chimiques, après un essai de séparation ou d'isolement des seuls acides biliaires.

OBSERVATIONS

Observations antérieures.

Observation 1. — *Dissociation de la sécrétion biliaire au cours d'un ictère catarrhal. Symptômes de rétention isolée des sels biliaires.*

(MM. LEMIERRE et ABRAMI. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 28 novembre 1912, n° 38).

« A..., trente-huit ans, sans antécédents remarquables, présente, au commencement de novembre 1911, des frissons, de la courbature, de l'inappétence et quelques vomissements. Quatre jours plus tard, il présente de l'ictère.

Pendant le restant du mois de novembre et pendant les premiers jours, le malade présente les symptômes suivants : ictère tégumentaire foncé, ortho-pigmentaire, décoloration absolue des matières fécales, urines rares, d'un brun foncé, réaction de Gmelin et réaction de Hay nettement positives. Prurit intolérable.

Pouls à 54, température d'abord fébrile, retombée rapidement à la normale. Foie et rate normaux. Diagnostic : ictère catarrhal.

Le 4 décembre 1911. — La quantité d'urine augmente brusquement.

Le 6 décembre 1911. — Les matières fécales sont recolorees; l'ictère a diminué notablement.

Le 7 décembre. — La teinte ictérique des téguments a encore diminué. Les urines sont abondantes et pâles; on n'y trouve plus ni pigments biliaires, ni urobiline, mais la réaction de Hay reste positive.

Le 8 décembre. — L'ictère cutané a encore pâli. Urines pâles, sans pigments biliaires, ni urobiline: réaction de Hay positive.

Le malade éprouve encore un prurit très vif. Le pouls reste à 56.

Le matin à 7 heures, le malade ingère 40 grammes de beurre sur du pain.

A 9 h. 1/2 on prélève une goutte de sang, que l'on examine entre lame et lamelle à l'ultramicroscope; on ne constate pas d'hémoconies.

Le 12 décembre. — L'ictère tégumentaire a à peu près disparu. Le prurit a disparu, mais le pouls est encore à 62. Dans les urines, réaction de Hay positive.

Le 14 décembre 1911. — Le pouls a remonté à 82°. La réaction de Hay est négative dans l'urine.

Le matin à 7 heures, le sujet ingère 40 grammes de beurre.

A 10 heures, l'examen du sang à l'ultramicroscope montre de très nombreuses hémoconies. »

Observation 2. — *Dissociation de la sécrétion biliaire au cours d'un ictère catarrhal. Rétention isolée des pigments à la période terminale.*

(MM. BRAULT et GARBAN. *Bulletins et Mémoires de la (Société médicale des hôpitaux*, 13 février 1913, n° 5.

« G. Ver... trente-huit ans. Fièvre typhoïde il y a trois ans. Notons au passage que sa fille, âgée de douze ans, a eu, il y a trois mois, un ictère catarrhal. Pendant tout le mois de

novembre, la malade, qui était de bonne santé habituelle, perd l'appétit; elle a fréquemment des nausées et se sent fatiguée. Dans les derniers jours de novembre, les phénomènes d'embarras gastrique se précisent : courbature, frissons, vomissements muqueux et bilieux.

Le 30 novembre apparaît un ictère très rapidement foncé, avec douleur dans l'hypocondre droit; urines rares tachant le linge, décoloration absolue des matières fécales.

Ces phénomènes persistent, sans changement jusqu'au jour où la malade entre à l'hôpital, le 8 décembre.

Du 8 au 12 décembre, l'ictère ne se modifie pas; les urines, rares contiennent en abondance des pigments et des sels biliaires.

Les réactions de Grimbert et de Gmelin pour les pigments, les réactions de Hay et de Pettenkoffer pour les sels biliaires sont ainsi que les divers autres examens, pratiqués quotidiennement et restent constamment positives. Les selles sont complètement décolorées et le sublimé acétique ne développe aucune coloration, au bout de vingt-quatre heures, dans une émulsion de 5 grammes de matières fécales. Les hémococonies sont totalement absentes du sang, deux heures après ingestion de 30 grammes de beurre. Les téguments ont une coloration vert noir; le pouls se maintient aux environs de 60; la température reste normale.

Pas de prurit. Le foie est douloureux, mais de volume normal la rate présente ses dimensions habituelles.

Le 13 décembre, tous les autres symptômes persistant sans modification appréciable, on constate dans le sang l'apparition de quelques hémococonies après ingestion de beurre.

Le 14 décembre, la quantité des urines augmente; les pigments biliaires sont encore très abondants, alors que la réaction de Hay commence à devenir moins nette; la précipitation du soufre se fait moins rapidement et en moins grande quantité. Les hémococonies sont beaucoup plus nombreuses dans le sang que la veille. Les selles restent com-

plètement décolorées. L'ictère est toujours intense. Pouls : 64.

Les 15 et 16 décembre, la réaction de Hay se produit de plus en plus lentement dans l'urine; les hémocoanies sont très nombreuses dans le sang, et pourtant les urines sont fortement colorées par les pigments biliaires et les matières fécales sont complètement décolorées. L'ictère ne varie pas.

A partir du 17 décembre, les sels biliaires disparaissent définitivement des urines; les réactions de Hay et de Pettenkofer sont, à partir de ce jour, constamment négatives; les hémocoanies sont très nombreuses dans le sang; le pouls devient plus fréquent et passe de 64 à 72.

Cependant, jusqu'au 24 décembre, c'est-à-dire pendant sept jours, la teinte ictérique des téguments est encore très accentuée, et, fait beaucoup plus important, les pigments biliaires continuent à passer en quantité notable dans les urines, donnant très nettement les réactions de Gmelin et de Grimbert. Les matières fécales ne commencent à se recolorer que le 24 décembre, jour où la malade quitte l'hôpital. »

Observation 3. — *Dissociation de la sécrétion biliaire au cours d'un ictère catarrhal. Rétention isolée à la période terminale.*

(MM. BRAULT et GARBAN. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 13 février 1913, n° 5).

« Jules T., 41 ans, cocher, sans autre antécédent notable que de fréquents excès de boisson.

Le malade présente, le 17 novembre 1912, de la courbature générale, avec état saburral des voies digestives.

Trois jours après, apparaît un ictère, d'abord assez léger, qui augmente d'intensité les jours suivants.

Le malade entre à l'hôpital le 24 novembre; les téguments ont une coloration jaune franc; le foie et la rate sont normaux. Pouls : 72. Température : normale. Pas de prurit.

Les urines sont assez abondantes (1.200 centimètres cubes par 24 heures), mais fortement teintées, rappelant la couleur de certaines bières anglaises; elles contiennent des sels et des pigments biliaires; les réactions de Grimbert et de Hay sont très nettement positives. Les matières fécales sont complètement décolorées.

On ne note pas de changement appréciable le 25 novembre.

Mais le 26 novembre, tandis que, dans l'urine, les pigments biliaires restent très abondants et que les matières fécales sont toujours complètement décolorées, la réaction de Hay devient absolument négative dans l'urine et les hémococonies sont très nombreuses dans le sang.

Ainsi, à partir du 26 novembre, on ne trouve plus de sels biliaires dans les urines; et cependant, du 26 novembre au 6 décembre, pendant dix jours, la réaction de Grimbert y révèle encore la présence d'une quantité notable de pigments biliaires les matières restent complètement décolorées et l'ictère ne s'atténue que très lentement.

Ce n'est que le 6 décembre que les matières commencent à se recolorer et que les pigments biliaires disparaissent définitivement de l'urine. »

Observations personnelles

Observation 4. — *Ictère catarrhal, dissociation : rétention des pigments, passage des sels biliaries*

Mlle R..., 48 ans, blanchisseuse, entre à Necker, salle Delpech le 21 décembre 1913 pour ictère moyen qui s'accompagne de douleurs abdominales.

Déjà l'année dernière elle avait été prise subitement d'une crise douloureuse à maximum dans la région péri-ombilicale qui dura 3 jours, mais sans ictère. Depuis, à intervalles

irréguliers, crises semblables qui paraissent dues à une entéro-colite muco-membraneuse : elle se plaint en effet souvent de constipation opiniâtre, avec expulsion de matières dures, ovillées, enrobées de mucus et mêlées de glaires abondantes, et douleurs le long du trajet des côlons.

Depuis un mois, elle éprouve des douleurs assez marquées survenant brusquement au niveau du foie; elle les compare à des crampes; ces phénomènes douloureux apparaissent ordinairement sous l'influence d'un effort et durent 5 à 10 minutes.

L'ictère débute le 17 décembre 1912; (elle l'attribue à une émotion survenue 3 semaines auparavant); au début de l'ictère, elle éprouva une sensation de malaise avec nausées, de la céphalée, des vertiges, bouffées de chaleur à la face, douleurs dans l'abdomen. A ce moment, son entourage a remarqué que ses conjonctives étaient jaunes.

Depuis, l'état saburral des voies digestives persiste avec céphalée violente, fièvre légère oscillant autour de 38 et perte de l'appétit; surtout dégoût pour les matières grasses.

Examen physique. — L'ictère est de moyenne intensité. Les matières sont décolorées, les urines foncées. L'abdomen apparaît normal à l'inspection; la palpation est douloureuse : on remarque un certain degré de défense musculaire que l'on finit par vaincre rapidement; on peut constater alors une sensation de consistance pâteuse dans la région ombilicale.

Le foie est particulièrement douloureux surtout au point cystique. Par la palpation, on ne sent pas le rebord inférieur mais cependant à la percussion, cet organe paraît légèrement augmenté de volume. Pas d'hypertrophie de la rate.

Cœur normal, appareil respiratoire : signes d'induration pulmonaire, un peu de submatité à gauche, respiration légèrement soufflante :

Diagnostic. — On porte le diagnostic d'ictère catarrhal infectieux.

Evolution. — L'ictère reste stationnaire durant quelques jours avec tendance à la diminution, puis brusquement après une crise douloureuse abdominale, l'ateinte jaune des téguments s'accroît. Ce phénomène se reproduit plusieurs fois. Les selles sont décolorées.

Les urines sont pigmentées. La réaction à la teinture d'iode et celle de Gmelin sont franchement positives, mais la réaction de Hay et de Pettenkofer sont négatives.

L'examen du sang a montré des hémocories en nombre normal.

Le libre passage des sels est en parfaite concordance avec la clinique :

Nous n'avons pas observé de signes d'intoxication par les sels biliaires, le pouls a oscillé toujours entre 64 et 76.

Le pouls le	7 janvier.....	76
—	8 —	64
—	9 —	68
—	10 —	70
—	11 —	72
—	12 —	64

Par contre le malade se plaint de démangeaisons, mais elle vient d'être traitée à Saint-Louis pour une affection parasitaire; elle porte encore des lésions de grattage.

Quitte l'hôpital encore légèrement ictérique.

Observation 5. — *Ictère catarrhal avec dissociation secondaire. Rétention isolée des sels biliaires.*

Mlle L..., domestique, 19 ans, entre à l'hôpital Necker le 5 mars pour un ictère de moyenne intensité ayant débuté il y a 5 jours avec des douleurs assez vives dans la région hépatique.

Rien dans ses antécédents héréditaires ni personnels: pas de fièvre typhoïde, pas de lithias biliaire.

Les conjonctives et les téguments sont jaune foncé, les matières de coloration mastic et pendant les premiers jours seulement. Le foie est un peu douloureux à la pression, mais il ne descend pas au-dessous des fausses côtes; la rate n'est pas grosse.

6 mars. — Les urines sont de couleur acajou avec réaction classique des pigments biliaires. Réaction de Hay positive.

7 mars. — Même réaction dans les urines; la réaction de Gmelin est cependant moins nette; elle tend à disparaître.

8 mars. — L'ictère a diminué considérablement; la malade ne présente plus maintenant que du subictère, les matières sont complètement recolorées.

Réactions de Gmelin et Grimbart négatives.

Réactions de Hay et de Pettenkoffer positives.

Hémoconies en petit nombre.

Pendant les 3 premiers jours de son séjour à l'hôpital, la température a oscillé autour de 38 pour redescendre ensuite à la normale. La malade n'a jamais eu de bradycardie ou de prurit. Elle a maigri d'un kilogramme pendant les 8 jours qu'elle est restée à l'hôpital.

La malade quitte l'hôpital le 12 mars, non complètement guérie; la dissociation subsistant toujours.

Dans ce cas, nous avons constaté une rétention totale au début avec dissociation de la sécrétion biliaire à la fin caractérisée par une rétention des sels, et le libre passage des pigments dans l'intestin.

Observation 6. — *Ictère catarrhal. Rétention complète.*

G..., 39 ans; pas d'antécédents héréditaires; léger degré d'éthylisme; 4 enfants bien portants. Entre à l'hôpital le 31 janvier 1913 parce qu'il est devenu subitement jaune depuis deux jours et qu'il a perdu tout appétit. Ictère léger; sclérotiques jaune paille, la face et le corps sont également

pigmentés mais modérément. Le malade ne se plaint d'aucun phénomène douloureux.

Matières incomplètement décolorées; urines très foncées au début et rare; elles deviennent plus claires et plus abondantes au bout de 3 jours.

Légères démangeaisons. Pouls à 72.

Le foie est normal, la rate n'est pas décelable à la percussion; pas de douleur à la palpation, sauf cependant dans la fosse iliaque gauche; légère constipation.

Au bout de quelques jours, l'état général s'améliore, l'appétit revient, le malade est moins fatigué; mais l'ictère subsiste toujours un peu et les matières ne reviennent pas complètement à leur coloration normale.

Hémoconies en nombre inférieur à la moyenne.

Réactions de Hay et de Pettenkoffer positives mais faiblement. Réactions de Gmelin et de Grimbert positives.

Epreuve de la glycosurie alimentaire faite le 7 février (150 grammes de glucose pris à 1 heure de l'après-midi).

A 2 h. 45, sucre dans les urines.

A partir de 4 heures on ne constate plus de glycosurie.

Le sucre a donc passé 1 h. 45 après l'ingestion, mais ne s'est pas montré dans la suite.

Observation 7. — *Ictère catarrhal. Rétention complète.*

Mlle M..., 46 ans. Entre à l'hôpital le 14 janvier 1913 pour un ictère datant de 4 jours; c'est la première fois qu'elle présente ce trouble.

Très jaune en ce moment; matières décolorées; urines très foncées et rares; pas de prurit ni de bradycardie.

Elle accuse des douleurs assez violentes dans la région appendiculaire; mais elle n'a pas d'hyperesthésie superficielle ni de contracture de la paroi; elle ne souffre pas dans la région hépatique ni dans l'épigastre. Langue saburrale, inappétence, dégoût des matières grasses.

Réactions de Hay et de Pettenkofer positives.

Hémoconies en petit nombre.

Réactions de Gmelin et de Grimbart positives.

Observation 8. — *Ictère catarrhal. Rétention complète.*

M. B..., 32 ans. — Syphilis contractée en octobre dernier; a présenté des accidents secondaires des plus nets, pour lesquels il a été traité par 3 injections de 606 de 0,50 centigrammes chacune. Disparition rapide de tous ces accidents, mais depuis quelque temps présente de la rougeur du pharynx, sans que cependant on puisse constater actuellement l'existence de plaque muqueuse. Entre à l'hôpital pour un ictère catarrhal : coloration légère des conjonctives et des téguments, décoloration des matières, urines rares et foncées; le malade se plaint de troubles digestifs, surtout d'inappétence et particulièrement de dégoût pour les matières grasses. Le foie est un peu gros, mais nullement douloureux. Il déborde de 2 travers de doigt les fausses côtes; la rate conserve ses dimensions normales; le malade ne souffre pas. Pas de prurit ni de bradycardie.

La réaction de Gmelin et de Grimbart sont franchement positives, de même que la réaction de Hay et de Pettenkofer (le procédé du compte-gouttes donne 136 gouttes pour 5 centimètres cubes). Le malade ne pouvant supporter le beurre, nous lui faisons absorber 3/4 de litre de lait et nous avons constaté très peu d'hémoconies dans le sang.

L'ictère ne dure que quelques jours à peine et le malade sort complètement guéri.

Observation 9. — *Cirrhose de Laënnec. Rétention isolée des sels biliaires.*

M. V..., 35 ans, tonnelier, entre le 5 août 1912 à l'hôpital pour une cirrhose alcoolique atrophique. Grand éthylique.

Son affection a débuté par des troubles dyspeptiques, il y a quelques mois; actuellement, il présente une ascite considérable; vergetures, déplissement de l'ombilic, circulation veineuse collatérale très développée, s'étendant jusque sur la région thoracique — sensation de flot, transmission des vibrations; — matité remontant jusqu'à l'ombilic. La respiration étant gênée, on fait au malade une ponction à la suite de laquelle on constate un foie petit, tandis que la rate est grosse; pas d'hémorroïdes; urines abondantes et claires. Le malade est au régime lacté, les fonctions digestives s'exercent bien pendant un certain temps. Le liquide retiré est jaune citrin (10 litres environ). Au bout d'une quinzaine de jours, le liquide ne tarde pas à se reformer et dans la suite on a été obligé de lui faire six paracentèses. Pas de température, pouls bien frappé, pas de tuberculose pulmonaire, amaigrissement considérable des membres supérieurs et inférieurs. Le teint du malade est très clair; il n'a jamais présenté d'ictère. L'état général est relativement bon. De temps en temps, les urines deviennent plus foncées et plus rouges. Chaque fois qu'elles ont été examinées, on a constaté la présence d'urobiline, mais jamais de pigments biliaires normaux; ni sucre ni albumine. L'épreuve de la lipémie alimentaire a été pratiquée à plusieurs reprises; au début, nous avons remarqué des hémocoques très abondantes. Mais depuis le 7 mars et jusqu'à son départ (5 semaines), nous avons constaté une disparition presque absolue des hémocoques à chaque examen de sang que nous avons pratiqué, en même temps que les urines présentent les réactions de Hay et de Pettenkofer positives (139 gouttes) et que la réaction de Grimbart s'est montrée constamment négative.

Le malade quitte l'hôpital le 12 avril. Etat général mauvais.

Observation 10. — *Adéno-cancer avec cirrhose. Rétention isolée des sels.*

M. G..., 53 ans, entre le 4^{er} février, salle Chauffard pour cirrhose. Grand éthylique (5 litres de vin par jour). A son entrée il présente une ascite peu abondante, mobile, pas de circulation veineuse collatérale, le foie paraît normal, la rate perceptible à la percussion. Pas d'ictère.

Rapidement, certains phénomènes inquiétants apparaissent : l'ascite augmente dans de très notables proportions, les urines deviennent rares et très foncées, le pouls est petit, rapide, mal frappé; le malade est dans un état d'asthénie profonde. Mis au régime lacté et traité par la digitale, une diurèse abondante se produit, favorisée les jours suivants par de la théobromine et du lactose.

Au bout d'une semaine, sitôt les diurétiques supprimés, l'oligurie reparait en même temps que l'ascite augmente rapidement. Le malade commence à se plaindre d'assez vives douleurs dans l'hypocondre droit et la région lombaire; ponction, douze litres de liquide citrin. Le malade maigrit rapidement, la diarrhée s'installe et les douleurs dans la région lombaire deviennent de plus en plus violentes; les urines deviennent de plus en plus rares : ni albuminurie, ni glycosurie. Réactions de Hay et de Pettenkoffer positives, très peu d'hémoconies; réactions de Gmelin et de Grimbert négatives. Très léger prurit, mais n'a jamais présenté de bradycardie.

Bientôt cachexie rapide, diarrhée incoercible, méلœna, douleurs lombaires intolérables, amaigrissement progressif; le malade meurt le 16 avril.

Autopsie. — On constate un foie petit, clouté, très dur à la coupe, criant sous le couteau; adénome central gros comme un œuf de poule dans le lobe droit; un autre adénome dans le lobe gauche, mais beaucoup plus petit. Périhépatite. Très grosse vésicule biliaire, liquide vert; le canal

cystique ne semble qu'incomplètement perméable. La rate est grosse avec de la périsplénite, reins un peu gros, congestionnés; le pancréas au point de vue macroscopique semble normal, les surrénales également. Les poumons sont congestionnés, mais pas de tuberculose pulmonaire, ni de lésion suppurative quelconque. Plaques d'athérome sur la crosse de l'aorte, et plusieurs plaques athéromateuses très dures et cassantes sur l'aorte abdominale, près de sa terminaison au voisinage de sa bifurcation.

L'examen histologique nous a montré qu'il s'agissait d'un adéno-cancer.

Observation 11. — *Colique hépatique, rétention totale sans ictère.*

Mme C..., âgée de 34 ans 3 enfants; 2 sont bien portants, le troisième est également atteint de lithiasé biliaire. Pas de fièvre typhoïde, rien dans ses antécédents qui puisse expliquer la genèse de cette lithiasé biliaire dont elle souffre depuis l'âge de 18 ans (avant les grossesses) et qui l'amène aujourd'hui encore (6 mars 1913) pour une nouvelle crise de colique hépatique (c'est la sixième).

Prise après son dîner de la veille de douleurs terribles, elle est conduite à l'hôpital le lendemain matin. A son entrée, la malade très nerveuse souffre atrocement de douleurs violentes siégeant dans l'hypocondre droit avec irradiation dans l'épaule droite, l'épigastre et la cuisse correspondante. La plus légère pression sur la région vésiculaire détermine une violente crise douloureuse. Le ventre est dur.

Les vomissements sont très abondants, muqueux et verdâtres.

Selles complètement décolorées.

6 mars 1913. — Le matin même, les urines sont très claires, mais déjà la réaction de Hay est positive; la fleur de soufre

tombe immédiatement, mais en petite quantité. La tension superficielle est diminuée : l'épreuve du compte-gouttes donne 135 gouttes pour 5 centimètres cubes. La bradycardie est de 60 avec accentuation du 2^e temps pulmonaire. Le soir, à 5 heures, l'urine devient beaucoup plus foncée et les réactions de Gmelin et de Grimbert sont franchement positives.

A 5 heures du soir, la malade a été prise d'un prurit très-intense, intolérable, survenu brusquement.

Ce jour-là, les hémococonies n'ont pu être recherchées à cause de l'intolérance gastrique de la malade pour tous les aliments.

Le 7 mars. — Le matin, les douleurs diminuent d'intensité pour reparaitre très violentes le soir. L'examen du sang, après ingestion de 50 grammes de beurre, montre de très fines hémococonies en nombre très faible.

Le 8 mars. — Mêmes observations; le prurit continue et la bradycardie est à 58. La réaction de Grimbert toujours positive. Un lavage d'intestin ramène des matières décolorées.

Le 9 mars. — Les signes de diminution de la tension superficielle des urines n'existent plus; le pouls remonte à 64 et les démangeaisons s'atténuent.

Le 10 mars. — On constate la présence d'hémococonies en nombre normal après le repas d'épreuve; la malade ne souffre plus à partir de cette date. Recoloration des matières.

Le 13 mars. — Elle quitte l'hôpital complètement guérie sans avoir jamais présenté d'ictère. Pendant la crise, nous n'avons pu que très difficilement apprécier le volume du foie qui nous a semblé cependant un peu augmenté.

	Tens. sup. Hay	N. de gouttes p. 5 enc.	Petten- kofer	Hémo- conies	Prurit	Brady- cardie	R. Grimbert	Matières
	—	—	—	—	—	—	—	—
6 mars	pos.	135	+	?	+	+	+	décol.
7 mars	id.	id.	id.	tr. rar. et tr. fin.	id.	id.	id.	id.
8 mars	id.			id.	id.	id.	id.	id.
9 mars	nég.	115	nég.	nombr.	dim.	64	nég.	recol.
10 mars	id.	id.	id.	id.	id.	68	id.	id.

Donc, crise de colique hépatique sans ictère avec rétention totale et présence de très rares hémococonies dans le sang.

Observation 12. — *Ictère chronique par obstruction néoplasique (cancer du pancréas).*

Ch..., 52 ans, homme de peine; rien dans ses antécédents familiaux, parents morts âgés; fièvre typhoïde pendant son service militaire, guérie sans complication; pas de syphilis. Pas d'antécédent de lithiase biliaire, léger degré d'éthylisme (cauchemars, douleurs épigastriques). A toujours le teint légèrement ictérique, paraît-il.

Entre le 7 janvier 1913 à l'hôpital Necker, salle Chauffard. Le malade a commencé à devenir franchement ictérique au début du mois d'août. Depuis cette époque, l'ictère a augmenté progressivement, sans aucune rémission, et actuellement il est extrêmement foncé; c'est un ictère vert presque noir, surtout très marqué sur la face et les avant-bras; les sclérotiques sont également très jaunes.

Les matières sont complètement décolorées, argileuses.

Les urines sont très foncées, et à son entrée, elles étaient très rares et presque noires; actuellement, avec le lait qu'il prend en grande quantité, elles sont devenues plus abondantes et un peu moins pigmentées.

Dès les premiers jours du mois d'août, en même temps que son ictère, le malade a ressenti de très vives et très fréquentes démangeaisons; on remarque encore sur ses jambes des points plus pigmentés, cicatrices de lésion de grattage qu'il reconnaît s'être faites.

Pouls bien frappé à 76.

Douleurs légères dans la région lombaire depuis qu'il est entré à l'hôpital, ainsi que dans la région hypocondriaque droite et la région épigastrique. Le malade ne souffre nulle part ailleurs.

Examen physique. — Foie très gros 12 centimètres environ, déborde de $\frac{1}{4}$ travers de doigt les fausses côtes. Un peu douloureux à la palpation; on le sent très bien, il est régulier sur son bord et sur sa face antérieure, mobile avec les mouvements respiratoires. A droite, mais beaucoup plus à droite que normalement, on sent une tumeur arrondie, mobile également, qui ne peut être que la vésicule.

La rate est un peu grosse, accessible à la percussion, non douloureuse.

Pas d'adénopathie. Pas de ganglions sus-claviculaires.

Etat général relativement bon. — Depuis 6 mois a maigri de 10 kilogrammes. Inappétence élective, dégoût de la viande et des matières grasses; se nourrit seulement de potages et de légumes, mais en quantité modérée. La température est à la normale, les urines très foncées présentent la réaction de Gmelin; pas d'œdème des jambes.

Une heure et demie après le repas d'épreuve consistant dans l'injection de 50 grammes de beurre sur du pain, on ne constata pas d'hémoconies dans le sang.

Réactions de Hay et de Pettenkoffer franchement positives.

Comme signes cliniques d'intoxication par les sels biliaires, nous ne trouvons donc que du prurit, mais pas de bradycardie.

Passé en chirurgie le 6 février 1913, le malade fut opéré et on lui fit une cholécystentérostomie; la laparatomie permit de constater qu'il s'agissait bien d'une obstruction par un néoplasme de la tête du pancréas. Ganglions très nombreux et très volumineux. Meurt quelques jours après.

Dédoublement des graisses : 68 p. 100.

Absorption des graisses 47 p. 100, alors que la normale est de 90 à 95 p. 100; donc forte stearrhée.

La quantité de graisse contenue dans les matières desséchées est de 52 p. 100 au lieu de 10 p. 100 normalement.

Observation 13. — *Rétention complète. Ictère chronique par obstruction des voies biliaires d'origine néoplasique.*

Mme H..., 54 ans, repasseuse. Léger degré d'éthylisme. Entre à l'hôpital Necker, salle Foucher, service du Dr Routier le 12 février pour jaunisse très marquée accompagnée de légers élancements dans la région hépatique.

Cet ictère date de 4 mois environ. La malade n'a jamais eu d'antécédents de lithiase biliaire et c'est la première fois qu'elle présente cette teinte jaune. C'est un ictère continu, progressif, sans rémission. Assez marqué surtout aux bras et aux jambes, sclérotiques très jaunes.

Les matières sont complètement décolorées, argileuses.

Urines assez abondantes mais très foncées, couleur vin de Porto. Réactions de Hay et de Gmelin franchement positives.

Très vives démangeaisons, lésions de grattage sur les jambes et les bras, apparues 15 jours après l'ictère et surtout marquées dans les premiers mois; actuellement, les démangeaisons quoique existant encore sont beaucoup moins intenses.

Pouls entre 68 et 70.

L'élément douleur n'existe pour ainsi dire pas; la malade ne se plaint que de très légers élancements dans la région hépatique; pas de douleurs dans la région lombaire.

Amaigrissement considérable; depuis le début, la malade a maigri de 18 kilogrammes. Inappétence absolue et générale pour tous les aliments.

Pas de température.

Laparotomie exploratrice.

On trouve un foie gros débordant les fausses côtes de 3 à 4 travers de doigt; la vésicule est très volumineuse ainsi que l'examen physique permettait de le prévoir; le pylore, les voies biliaires, la tête du pancréas sont englobés dans une masse unique, grosse, dure, entourée de ganglions; bien qu'il soit impossible de se rendre compte du siège primitif

de la tumeur, il semble que ce soit sur le pancréas que le néoplasme a débuté : la malade ne présente pas de signes nets de sténose du pylore ; elle n'en a jamais eu les vomissements caractéristiques.

La malade supporte bien l'intervention ; elle quitte l'hôpital au bout de quelques jours, mais y revient quelques semaines après : la vésicule s'est ouverte secondairement à la peau, laissant écouler une bile de couleur verdâtre ; l'ictère disparaît ; état cachectique.

L'examen a montré que : 1° pour les urines, la réaction de Hay est franchement positive, ainsi que la réaction de Pettenkoffer : à l'examen spectroscopique de la coloration rouge, on constate la bande d'absorption caractéristique.

1° Réactions de Gmelin et de Grimbart également positives.

2° Dans le sang, pas d'hémoconies.

3° Au point de vue clinique, prurit, asthénie, grandes démangeaisons, mais pas de bradycardie.

Observation 14. — *Ictère chronique. Compression des voies biliaires par un kyste suppuré.*

Mme B... Louise, 47 ans, entre à Necker, salle Lasègue, service de M. le Dr Barth, pour ictère très foncé datant de 1 mois 1/2 avec fièvre oscillant entre 39 et 40°.

La malade éprouve des douleurs dans la région de l'hypochondre droit, pas très violentes en ce moment, mais très marquées au début.

Comme antécédents, la malade a été opérée il y a 13 ans d'une hernie crurale, guérie sans complications. Colique hépatique il y a 5 ans avec léger ictère. Constipation habituelle.

Le jour de son entrée, vers 4 heures, la malade éprouve un frisson extrêmement violent avec tremblements, pouls très rapide. Les matières sont complètement décolorées ; les

urines très pigmentées et boueuses. Pas de prurit, tachycardie, léger amaigrissement depuis quelque temps. L'ictère est très marqué au moment où nous l'examinons.

Le lendemain, la situation s'aggrave; les phénomènes de suppuration se précisent, la température est à 40, le pouls est très rapide vers 120. La malade est prise de vomissements abondants, porracés; douleurs de plus en plus violentes au niveau de la région hépatique. Le faciès étiré est très émacié, le ventre est dur, tendu, douloureux. La malade ne cesse de se plaindre. Insomnie; anurie.

L'état général devient rapidement très mauvais. Elle passe en chirurgie dans le service de M. le Dr Routier. Opérée le 1^{er} février 1913, on trouve un kyste hydatique suppuré du foie très volumineux comprimant les voies biliaires.

Drainage, suppuration prolongée, d'odeur infecte; mort.

Les différents examens pratiqués, avant l'opération, ont montré :

1^o Urine : réaction de Gmelin positive; réactions de Hay et de Pettenkoffer positives.

2^o Dans le sang, pas d'hémoconies.

Observation 15. — *Ictère chronique lithiasique. Rétention totale.*

Mme C..., 41 ans, couturière, entre à l'hôpital le 3 mars pour douleurs violentes autour de la ceinture, survenues subitement le matin il y a cinq jours.

48 heures après le début de ces douleurs, si intenses qu'elles avaient nécessité deux injections de morphine, l'ictère apparut très léger; il s'est accentué progressivement et maintenant il est très foncé.

Les matières sont complètement décolorées, blanches, argileuses. Urines peu abondantes, très pigmentées. Réactions de Grimbert et de Hay positives.

Les jours suivants, les douleurs se calment et la malade n'a plus que de temps en temps quelques légers points douloureux au niveau de l'épigastre et l'hypocondre droit.

Le 16 mars, léger prurit qui ne dure pas; ni ralentissement du pouls (72), ni température.

A l'examen physique, on constate que le foie est un peu gros; il déborde de 4 à 5 travers de doigt les fausses côtes, mais il faut remarquer qu'il est considérablement ptosé: nullement douloureux, on sent son bord inférieur qui est lisse et régulier; on ne sent pas la vésicule biliaire. Rate un peu grosse; à l'auscultation du cœur, accentuation du 2^e bruit pulmonaire. L'ictère persiste toujours, sans aucune modification.

Après ingestion de 50 grammes de beurre, on ne constate que fort peu d'hémoconies; 5 à 6 par champ.

Réactions de Hay et de Pettenkofer positives (134 gouttes pour 5 centimètres cubes).

Réaction de Grimbart positive.

CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTES MODALITÉS DE RETENTION BILIAIRE

Les malades que nous avons pu suivre et dont nous reproduisons les observations se répartissent de la façon suivante :

1° 5 cas d'obstruction ou de compression des voies biliaires (lithiasse biliaire, néoplasme, kyste hydatique) et 3 cas d'ictère catarrhal.

Dans ces 8 cas d'ictère nous avons noté une cholurie complète : réactions de Grimbert et de Gmelin positives ; réaction de Pettenkoffer positive et diminution de la tension superficielle des urines vérifiée par la réaction de Hay et le procédé du compte-gouttes.

Absence plus ou moins complète des hémococonies dans le sang après le repas d'épreuve.

2° 2 cas d'ictère catarrhal avec rétention incomplète ; dans l'un de ces cas (observation n° 4), il y eut rétention isolée des pigments durant toute la durée de l'ictère ; tandis que les réactions de Gmelin et Grimbert furent positives, les réactions de Pettenkoffer et de Hay se montrèrent constamment négatives, et les hémococonies se

détachaient sur le champ ultra-microscopique en nombre normal. — Dans l'autre observation (n° 5), il y eut une rétention complète au début et dissociation à la fin; cette rétention isolée portait sur les sels comme le prouvaient les réactions de Hay et de Pettenkoffer, alors que l'examen du sang nous a montré une diminution considérable du nombre des hémocoques après le repas d'épreuve.

3° Deux autres cas, l'un de cirrhose alcoolique atrophique, l'autre d'adéno-cancer avec cirrhose dans lesquels nous avons noté une rétention isolée des sels et le passage normal des pigments.

Si nous nous basons sur la qualité des éléments de la bile retenus par l'organisme, pour classer ces observations, nous pouvons les répartir en 3 catégories :

1° RÉTENTION COMPLÈTE (SANS DISSOCIATION) dans laquelle les pigments et les sels sont retenus pendant toute la durée de l'ictère.

Dans cette classe, doivent rentrer les 4 cas d'ictère catarrhal signalés par MM. Lemierre et Brûlé (*Soc. méd. des hôpit.*, 23 déc. 1910), nos 3 observations personnelles (observations n°s 6, 7, 8) et tous les ictères par obstruction, bien entendu.

2° RÉTENTION COMPLÈTE AU DÉBUT, AVEC DISSOCIATION SECONDAIRE, caractérisée par :

a) *La rétention isolée des pigments* (cholurie pigmentaire de Lyon-Caen).

MM. Lemierre et Brûlé en ont signalé un cas, et MM. Brault et Garban deux autres plus récemment (observations 2 et 3).

b) *La rétention isolée des sels* (avec cholalurie — cholurie apigmentaire de Lyon-Caen).

1 cas de MM. Lemierre et Abrami (observation 1).

1 cas personnel (observation 5).

3^e DISSOCIATION PRIMITIVE :

a) *Des pigments* : 2 cas de MM. Lemierre et Brûlé.

1 cas personnel (observation 4).

b) *Des sels* : 2 cas signalés par MM. Lemierre et Brûlé (ictère infectieux pleïochromique et cirrhose biliaire).

Plusieurs cas signalés par M. Lyon-Caen.

2 observations personnelles (obs. 9 et 10).

Une remarque doit être faite cependant en ce qui concerne les dissociations primitives pigmentaires; il est rare de pouvoir examiner les malades dès le premier ou le deuxième jour de leur rétention, étant donnée la facilité avec laquelle ils supportent leur ictère qui ne s'accompagne que très exceptionnellement de phénomènes inquiétants, la majorité de ces cas répondant en effet à des ictères catarrhaux; tous les ictériques que nous avons eu l'occasion d'étudier, se trouvaient dans ces conditions; aussi est-il difficile d'affirmer d'une façon catégorique l'existence de ces dissociations primitives.

Dans les ictères catarrhaux, ainsi qu'on peut le constater par les statistiques, la rétention totale est la modalité la plus fréquemment observée. MM. Lemierre et Brûlé ont signalé 3 cas de dissociation sur 7 ictères infectieux observés, et MM. Brault et Garban 2 cas sur 6 ictères. Sur 5 cas d'ictère catarrhal, nous n'avons remarqué que 2 fois des phénomènes de dissociation.

D'autre part contrairement à l'opinion de M. Lyon-Caen, suivant laquelle les pigments biliaires accompagnent toujours les acides au début de l'ictère, et disparaissent avant les acides, nous avons noté un cas de dissociation primitive dans lequel la rétention n'a porté que sur les pigments. Les observations de MM. Brault et Garban se rapportent également à des dissociations par rétention isolée des pigments.

Il semble, au contraire, que dans les altérations chroniques du foie, la rétention isolée des sels (cholalémie avec cholalurie soit beaucoup plus fréquemment observée. On peut la rencontrer dans les cirrhoses alcooliques atrophiques et hypertrophiques, l'adénocancer avec cirrhose (observ. personnelle), la tuberculose aigüe granulique avec hépatite.

La pathogénie de ces dissociations est jusqu'ici très obscure, et l'on ne peut formuler à cet égard que des hypothèses. Des ictères dissociés, il faut tout d'abord éliminer les fausses dissociations. A la période terminale des ictères par rétention, on peut observer une cholurie apigmentaire qui ne subsiste jamais plus de deux jours. Lyon-Caen en a signalé quelques cas ; il ne peut s'agir alors que d'une plus grande difficulté d'élimination des sels, comparativement aux pigments ; dans les cas où la dissociation se prolonge au delà de ce temps, il faut penser à une dissociation vraie.

Lyon-Caen a pu réaliser expérimentalement sur le chien des choluries apigmentaires à l'aide de phosphore et les coupes ont montré que les cellules hépatiques contenaient moins de pigments que normalement

et présentaient un aspect vacuolaire de dégénérescence graisseuse avec atrophie et dissociation trabéculaire. Les noyaux étaient en picnose et les capillaires très altérés et très difficiles à délimiter. Ces lésions se rapprochent de celles qu'ont signalées Cornil et Brault au cours de l'intoxication par le phosphore (*Journal de l'Anatomie* de Robin, 1882). Dans les intoxications intenses on peut remarquer en outre que les vacuoles se déversent dans les canaux biliaires directement et qu'il s'établit des communications entre les canaux biliaires et les espaces sous-endothéliaux péri-vasculaires (communication canaliculo-interstitielle). Au contraire, dans les choluries complètes, Lyon-Caen remarqua des lésions beaucoup moins accentuées.

On peut donc dire que la rétention isolée des sels représente une atteinte beaucoup plus grave pour la cellule hépatique que la rétention des pigments ou une rétention complète.

De l'étude de la sécrétion biliaire, est-il permis de tirer un élément pronostic ou diagnostic de quelque importance? Nous avons examiné les urines et le sang de nombreux malades, et il nous a semblé que dans certaines circonstances il était possible de dégager des indications intéressantes sur la nature de la lésion causale et son évolution ultérieure. Mais plusieurs cas sont à considérer :

1° La rétention est totale; dans ce cas, l'examen des urines et du sang ne peut apporter le moindre renseignement, la cause de la rétention pouvant être aussi bien due à une lésion portant sur l'appareil sécrétoire

qu'à une lésion portant sur l'appareil excrétoire (lésion de la cellule hépatique ou obstruction des voies biliaires).

2° La rétention porte sur les pigments pendant toute la durée de la maladie ou bien encore la dissociation est secondaire et porte indifféremment sur les pigments ou sur les sels.

Dans ce cas-là on doit conclure :

a) Qu'il ne s'agit pas d'un obstacle sur les voies biliaires, mais bien d'une altération du parenchyme hépatique, et la recherche des pigments et des sels dans les urines appuyée au besoin sur l'examen du sang doit être faite chaque jour dans les cas douteux où le diagnostic reste en suspens, par exemple entre un ictère catarrhal et une crise fruste de lithiase biliaire, un ictère catarrhal prolongé et un ictère chronique.

b) L'apparition d'une dissociation à la suite d'une rétention semble être généralement un indice de guérison prochaine au cours des ictères infectieux; mais lorsque la dissociation ne se produit pas, on ne peut rien conclure.

3° Dans les rétentions primitives isolées des sels le pronostic semble au contraire tout différent; nous avons rencontré cette rétention dans les lésions hépatiques graves et persistantes (cirrhose alcoolique atrophique ancienne et adéno-cancer avec cirrhose); chez plusieurs malades atteints de cirrhose alcoolique au début avec hypertrophie du foie, de cirrhose cardiaque et de congestion hépatique par asystolie, nous ne l'avons pas constatée. En résumé, nous pouvons dire qu'une rétention

totale ne peut donner aucune indication, sur la nature et le pronostic de l'ictère, — qu'une rétention totale suivie d'une dissociation quelle qu'elle soit ou une rétention pigmentaire d'emblée indique une lésion du parenchyme hépatique, — qu'une rétention isolée primitive des sels biliaires indique une lésion profonde de la cellule hépatique.

On voit donc combien sont nombreuses les différentes variétés de rétention que l'on peut observer. A côté de l'ictère complet par obstruction complète du canal cholédoque, de l'hépatique ou de l'ampoule de Vater, l'ictère catarrhal peut se présenter sous des aspects fort variables. La rétention peut être complète ou incomplète et cette rétention plus ou moins étendue doit traduire vraisemblablement l'intensité de la lésion qui frappe la cellule hépatique; certains auteurs ont comparé cette dissociation à celle qui se produit dans le rein au cours des néphrites.

Hanot, comme nous l'avons dit, avait déjà attiré l'attention sur les cas d'acholie totale ou partielle, portant soit sur les pigments (acholie pigmentaire), soit sur les sels; dans les cas d'acholie totale ou pigmentaire, il remarqua que le liquide de la vésicule était incolore, en même temps que les malades ne présentaient pas d'ictère. Ces cas répondent à la non-formation d'un ou de plusieurs éléments constitutifs de la bile par la cellule hépatique malade.

La rétention complète d'origine hépatique ou incomplète semble due à un trouble du même ordre, mais avec cette réserve que la cellule hépatique est moins

atteinte, puisqu'elle peut encore élaborer les produits de la bile, comme le prouve leur passage dans la circulation et les urines ; ces cas de dissociation montrent que la cellule hépatique produit encore mais ne peut plus éliminer qu'imparfaitement ou plutôt qu'elle élimine par une autre voie. Cette impossibilité pour la cellule hépatique de laisser écouler dans certains cas ces produits de formation peut être temporaire ou permanente. La rétention pigmentaire est ordinairement temporaire ; la rétention des sels dure plus longtemps ; en tout cas, la perméabilité de la cellule hépatique pour les sels biliaires semble se rétablir plus lentement comme le prouvent de nombreuses observations. Nous pouvons donc saisir toute la série des troubles fonctionnels qui traduisent objectivement l'atteinte du parenchyme hépatique, ainsi que sa plus ou moins grande intensité, depuis l'acholie complète en passant par l'acholie incomplète (portant soit sur les pigments, soit sur les sels) jusqu'à un degré plus léger entraînant une rétention complète ou incomplète, dissociation de la sécrétion biliaire portant soit sur les sels, soit sur les pigments, cette dernière paraissant plus bénigne.

CONCLUSIONS

Nous avons recherché chez quelques malades les signes d'intoxication par les sels biliaires, la lipémie alimentaire et les réactions urinaires; chez certains, nous avons constaté une rétention totale des pigments et des sels; chez d'autres de l'hyperbilirubinémie sans cholalémie, chez d'autres enfin, de la cholalémie sans hyperbilirubinémie. Lorsque les différentes réactions urinaires qui permettent d'affirmer la présence des sels furent positives, nous avons toujours constaté une absence complète ou une diminution très considérable du nombre des hémocoques dans le sang.

Nous concluons donc que :

I. — Le syndrome ictère est aujourd'hui franchement dissocié; la dissociation peut porter sur l'un ou l'autre de ces 2 éléments constitutifs de la bile : les pigments, ou les sels biliaires.

II. — La rétention pigmentaire isolée se traduit par l'hyperbilirubinémie, la coloration jaune de la peau et des muqueuses, la présence des pigments dans les urines.

La rétention isolée des sels biliaires se traduit par le prurit, la bradycardie, l'absence des hémocoques dans le sang, les réactions de Hay et de Pettenkoffer positives dans les urines; le prurit et la bradycardie peuvent faire défaut cependant, quand les réactions urinaires sont positives.

III — Actuellement il est nécessaire dans l'étude des ictères de savoir si un ictère est dû à la rétention pigmentaire simple ou à une rétention des pigments et des sels; dans ce but, il faut avoir recours à la recherche des hémocoques dans le sang, et à celle des réactions de Hay et de Pettenkoffer dans les urines.

IV — Elles confirment l'existence des ictères complets et des rétentions incomplètes des pigments (ictère incomplet) ou des sels.

V — La dissociation peut exister dans des états morbides divers; elle peut varier de forme dans le cours d'un même état morbide; elle peut précéder une rétention complète ou lui succéder.

VI — L'étude de la dissociation de la sécrétion biliaire conduit ainsi à reconnaître une origine hépatique à de nombreux ictères anciennement considérés comme d'origine angiocholique.

Vu : le Président,

GAUCHER

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Abrami.** — *Les ictères infectieux*, Th. Paris, 1910.
- Abrami et Gautier.** — Un cas d'ictère au cours de la fièvre typhoïde. Dissociation de l'excrétion biliaire, absence d'angiocholite. (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, 26 déc. 1912, n° 37).
- Abrami, Ch. Richet fils et R. Monod.** — Ictère hémalogène streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale. Absence d'angiocholite. Acholie pigmentaire vésiculaire. (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, 4 mars 1910).
- Andral.** — *Clinique*, II, p. 275.
- Bard.** — Les bradycardies ictériques (*Semaine médicale*, 1903).
- Brauenig.** — Weitere Untersuchungen über Verdauungslipämie (*Centralblatt f. die gesammten Physiol. u. Path. des Stoffwechsels*, 1909, n° 1).
- Brault et Garban.** — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de deux cas d'ictère catarrhal. Rétention isolée des pigments biliaires. (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, 13 févr. 1913, n° 5).
- Chauffard.** — Les maladies du foie. *Traité de médecine*, CHARCOT-BOUCHARD, t. V.
— Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. (*Sem. méd.*, 16 janv. 1907).
— Les dépôts locaux de cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie. (*Revue de médecine*, 1911).

Chauffard. — Les dissociations des états cholémiques (*Presse méd.*, 29 janv. 1913, n° 9).

Cottin. — Thèse 1911.

— Étude sur les hémocories, ou granulations libres du sang observées à l'ultra-microscope. (*Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang*, déc. 1911, n° 12).

Dieulafoy. — *Manuel de path. int.*, t. II.

Feltz et Ritter. — Action des divers principes de la bile sur l'organisme (*Journ. de l'anat. et de la physiol.*, juin 1876 et *C. R. Acad. des Sciences*, 1882).

Fiessinger. — Thèse Paris, 1908.

— Des canalicules biliaires intercellulaires en histologie pathologique (*Arch. méd. exp. et d'anat. path.*, 1910, n° 1).

Fiessinger et Lyon-Caen. — Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. (*Journ. de Physiol. et de path. gén.*, nov. 1910, n° 6).

Gilbert et Lereboullet. — Des ictères acholuriques simples (*Soc. méd. des Hôp.*, 2 nov. 1900).

Grawitz. — *Klinische Path. des Blutes*, 4^e édit. 1911, p. 78.

Grigaut (A.). — Recherche de l'urobiline dans le sang et les humeurs de l'organisme (*C. R. Soc. de Biol.*, séance du 18 nov. 1911).

— Cholestérine et cholestérinémie (*Biologie médicale*, mars 1913, n° 3).

Hanot. — Oblitération du canal cholédoque, absence d'ictère. (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 avr. 1881).

— Note pour servir à l'histoire de l'acholie. (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 janv. 1884).

— Contribution à l'étude de l'acholie. (*Arch. gén. de médecine*, janv. 1885).

— La bile incolore : acholie pigmentaire (*Sem. méd.*, 1^{er} mai 1895, n° 23).

Harley. — *Traité des maladies du foie*. (traduc. par P. ROBERT. Paris, 1890).

Hirschfeld (H.). — *Fortschritte der deutschen Klinik*, t. I, 1910, p. 258.

Lemierre et Abrami. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours d'un ictère catarrhal. Symptômes de rétention isolée des sels biliaires (*Soc. méd. des Hôp.*, 28 nov. 1912).

Lemierre et Brulé. — La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, 29 déc., 1910, n° 35).

— Rétention biliaire dissociée et ictère par lésion de la cellule hépatique (*Mouvement médical*, mars 1913, n° 3).

Létienne. — *De la bile à l'état pathologique*. Th. Paris, 1891.

Léva. — Ueber alimentäre Lipämie (*Berl. klin. Woch.*, 1909, n° 21 p. 961-965).

Lian (C.). — Epreuve de l'atropine et diagnostic clinique et graphique des bradycardies (*Journ. méd. franç.*, 15 fév. 1913 n° 2).

Lian et Lyon-Caen. — Du pouls lent ictérique et de la bradycardie totale (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, 13 juill. 1911, n° 24).

Lyon-Caen. — *La tension superficielle; son application à la différenciation des choluries* (Th., Paris, 1910).

Mathias Duval et Gley. — *Physiologie*.

Meillère. — *Compt. R. Soc. de Biol.*, oct. 1901.

— Société de pharmacie, fév. 1913.

— Recherche et caractérisation des acides biliaires dans l'urine. *C. R. Soc. de Biol.*, 2 mai 1913, n° 15.

Müller. — Ueber einen bisher nicht beachteten Formbestandtheil des Blutes (*Cent. f. allgemeine Path. u. Path. Anat.*, Léna, 1^{er} juill., 1896, n° 13, p. 529-39).

Neisser et Brauning. — Ueber Verdauungslipämie (*Zeitsch. f. experim. Path. u. Therap.*, 1907, t. IV).

Neumann (A.). — Ueber U. M. Blutuntersuchungen zur Zeit der Fettresorption bei Gesunde u. Kranken (*Wien. klin. Woch.*, 1907, n° 28, p. 851-853).

- Nicholls.** — *Philadelphia med. Journ.*, 1898 p. 387.
- Raehlmann (E.).** — Ultramikroskopische Untersuchungen von Blut. u. Sekretbestandtheilen (*Wien. Med. Woch.*, 1905, n° 1, p. 29-35).
- Richet.** — *Dictionnaire de Physiologie*, art. Bile, t. II.
- Ritter.** — *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1872.
- Robin (A.).** — De l'acholie pigmentaire (*C. R. Soc. de Biol.*, 1^{er} mars 1884).
- Roger (G. H.).** — *Digestion et Nutrition*, Paris 1910.
- Action de la bile sur les matières protéiques (*Soc. de Biol.*, 29 juin 1912).
- Considérations sur le rôle de la bile. *Presse méd.*, 19 févr. 1913, n° 15.
- Schelbe.** — Untersuchungen über die Fettresorption des Säuglings (*Münch. med. Woch.*, 10 mars 1908, n° 20, p. 492-96).
- Stengel.** — *Textbook of Pathology* (Philadelphie, 1899).
- Stoehr.** — *Lehrbuch der Histologie* (6^e édit., Iéna 1894, p. 92).
- Stokes and Weggefarth.** — *John Hopkin's Hospital Bull.*, 1897, p. 246.
- Triboulet.** — *Soc. de l'Internat des hôp. de Paris*, 1909.
- La réaction de Pettenkofer; son emploi empirique en coprologie clinique (*C. R. Soc. de biolog.*, 16 déc. 1910, n° 36, p. 536).
- Troisier (J.).** — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline* (Th. Paris, 1910).
- Vaquez et Esmein.** — Les bradycardies (*Congrès français de médecine*, Paris, 1910).
- Vaquez et Ribierre.** — De la résistance du sang au cours de l'ictère (*Soc. Biol.*, 1902, 26 juill., p. 1074).
- Widal, Abrami, Brulé.** — Différenciation des divers types d'ictère hémolytique par le procédé des hématies déplasmatisées (*Presse méd.*, 19 oct. 1907).
- Les ictères hémolytiques (*Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908).

